HÄMODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRÜHERFASSUNG UND BEHANDLUNG DES COR PULMONALE BEI CHRONISCH OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN

Joachim Lehnert

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Aus der II. Medizinischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing
Chefarzt: Prof. Dr. E. König

HÄMODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRÜHERFASSUNG UND BEHANDLUNG DES COR PULMONALE BEI CHRONISCH OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Joachim Lehnert
Pfaffendorf/Brandenburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. F. KÖNIG
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. ZÖLLNER
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 17.7.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meiner Familie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547005_0036

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Einleitung: Das chronische Cor pulmonale	
a) Definition	3
b) Stadien	4
c) Ätiologie	6
d) Erkrankungshäufigkeit	8
e) Therapie	10
f) Nitrate	11
II. Methodik	
a) Patienten und Gruppeneinteilung	13
b) Versuchsanordnung	16
c) Durchführung der Messung	19
d) Auswertung, Statistik, Komplikationen	21
III. Ergebnisse	
a) Normalwerte	23
b) Ergebnisse der hämodynamischen Untersuchungen	24
c) Ergebnisse der Lungenfunktions-untersuchungen	27
d) Ergebnisse der akuten Nitratversuche	29
e) Ergebnisse der Nitrat-Langzeit-untersuchungen	30

IV. Diskussion Seite

a) Hämodynamische Veränderungen bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen 32

b) Nitratwirkung auf die Hämodynamik bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie 37

c) Bedeutung des Rechtsherzkatheters in der Diagnostik des latenten Cor pulmonale und die Möglichkeiten der Nitrattherapie 41

V. Zusammenfassung 45

VI. Tabellen, Abkürzungen 48

VII. Abbildungen 62

VIII. Literaturverzeichnis 74

IX. Lebenslauf 86

I. EINLEITUNG: Das chronische Cor pulmonale

a) Definition

Erstmalig formulierte E.Kirch 1924 (67) den Zusammenhang von rechtsseitiger Herzhypertrophie und Lungenerkrankungen und schlug vor, diese Veränderung der Herzproportion mit dem Ausdruck "pulmonale Herzhypertrophie" zu benennen. Spätere Definitionen der WHO (126), der AMERICAN THORACIC SOCIETY (14) und der S.E.P.C.R. (105) sind im Grunde ähnlich. Sie belegen die "Konfigurationsänderung des Herzens mit Rechtshypertrophie als Folge einer Erkrankung, die die Funktion und/oder die Struktur der Lunge betrifft und den Strömungswiderstand im Lungenkreislauf erhöht", mit dem Sammelbegriff C o r p u l m o n a l e . Ausgenommen sind ausdrücklich Erkrankungen, die von der linken Herzkammer ausgehen, und kongenitale und erworbene Herzfehler.

Der Grundmechanismus, der zur Rechtshypertrophie des Herzens führt, ist also immer eine Druckerhöhung im rechten Ventrikel (98). Da Stenosen der Pulmonalklappe ausgenommen werden, ist hierfür immer eine Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes ursächlich. Theoretisch ist diese auf Grund eines erhöhten Widerstandes im Arteriolen- und Kapillarbereich oder einer relativen Volumenüberlastung möglich (91).

Dieser aktiven oder präkapillären Form der pulmonalen Hypertonie steht die passive oder postkapilläre Form gegenüber, die als Ursache eine linksatriale Druckerhöhung hat und somit definitionsgemäß zwar zur Rechtsherzhypertrophie, jedoch nicht zum Cor pulmonale führt.

I.b) Stadien

Die präkapilläre pulmonale Hypertonie alleine ohne sichere klinische, röntgenologische und elektrokardiographische Hinweise auf eine Rechtsherzhypertrophie kennzeichnet das Stadium I (42,57,63) des chronischen Cor pulmonale, auch latentes Cor pulmonale genannt (78). Dieses Stadium I ist nur durch eine Rechtsherzkatheterisation mit Druckmessung im rechten Herzen, in der Pulmonalarterie und im Pulmonalkapillarbereich sicher zu diagnostizieren. Die Aufgabe des ersten Teils dieser Arbeit sollte sein, den Wert einer Belastungsuntersuchung im Rahmen der Rechtsherzkatheterisation bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung zu ergründen, um eine Form der pulmonalen Hypertonie zu erfassen, die sich nur unter körperlicher Belastung manifestiert.

Als Stadium II (42,63) des Cor pulmonale oder auch manifestes Cor pulmonale (78) wird die ohne Herzkatheter diagnostizierbare Rechtsherzhypertrophie ohne Zeichen der Rechtsherzdekompensation bezeichnet. Hierbei finden sich oft die typischen EKG-Zeichen: P dextroatriale, Steil- bis Rechtslagetyp, evtl. auch Sagittaldrehung der Herzachse, hohe R-Ausschläge in rechtspräkordialen und tiefe S-Zacken in den linkspräkordialen Ableitungen, ST-Senkungen mit präterminal negativem T in den Ableitungen III, V1 und V2 nach WILSON (53,63,64).

Im Stadium II des Cor pulmonale läßt sich meist auch die pulmonale Hypertonie im Thorax-Röntgenbild erkennen. Hinweise wären hier die Dilatation des Pulmonalarterienhauptstammes, die Erweiterung des Truncus intermedius rechts, abrupte Kalibersprünge der Arterien 2. Ordnung und die vermehrte Transparenz der peripheren

Lungenbezirke (34,35,64,106). Eine Herzvergrößerung läßt sich in diesem Stadium meist noch nicht erkennen. Das im Röntgenbild nach DOLL und REINDELL (29) als Zwischenstadium auftretende "kleine symmetrische Cor pulmonale" - trotz beginnender konzentrischer Hypertrophie der rechten Herzkammer entsteht durch Abnahme des Herzzeitvolumens eine Inaktivitätsatrophie des linken Ventrikels - wird in der Mehrzahl der Fälle nicht als solches erkannt.

Auch klinisch läßt sich dieses Stadium des chronischen Cor pulmonale nur schwer fassen. Symptome wie die Betonung des pulmonalen Anteils des zweiten Herztones und dessen weite Spaltung, ein Systolikum bei relativer Trikuspidalinsuffizienz und ein Diastolikum bei relativer Pulmonalinsuffizienz, parasternale Pulsation sowie anginapectorisartige pulmonale Dehnungsschmerzen treten nur inkonstant oder erst im Dekompensationsstadium auf (56,63,64). Belastungsdyspnoe und Cyanose bestehen meist bei pulmonaler Grunderkrankung schon länger. Nach MATTHYS et al (78) läßt sich aus EKG, röntgenologischer und klinischer Untersuchung die Diagnose eines manifesten Cor pulmonale ohne Rechtsherzdekompensation nur in 65% der Fälle stellen.

Stadium III ist von der Rechtsherzdekompensation gekennzeichnet. Klinisch stehen Hepatomegalie, Ödeme, obere Einflußstauung, Cyanose, Tachykardie, Polyglobulie und die oben erwähnten Auskultationsbefunde im Vordergrund (63,109). Meist läßt sich im Röntgenbild erst jetzt eine Rechtsherzvergrößerung nachweisen (34). Im EKG finden sich neben den Zeichen der Rechtsbelastung jetzt meist Tachykardie und Rhythmusstörungen.

Bei anfallsweise auftretender pulmonaler Druckerhöhung können sich die Symptome der Stadien II und III kurz-

fristig ausbilden und wieder verschwinden. Doch auch hier läßt sich im Laufe der Zeit ein progredienter Verlauf bis Stadium III beobachten (29).

I.c) Ätiologie

Neben anderen, später noch zu diskutierenden Pathomechanismen, ist eine funktionelle und morphologische Einschränkung des Lungengefäßstrombettes von wesentlicher Bedeutung. Im allgemeinen wird das Cor pulmonale chronicum heute in drei ätiologische Gruppen unterteilt (2,16,104,106). Die erste Gruppe umfaßt die vasculär bedingten pulmonalen Hypertonien, die zum Cor pulmonale führen. Ursache für die Gefäßbett-Einschränkung können hier rezidivierende Lungenembolien, Arteriitiden - Thrombangiitis obliterans, Lupus erythematodes disseminatus, Panarteriitis nodosa - der Lunge, Schistosomiasis und die Sichelzellenanämie sein. In diese Gruppe gehören auch die vor einigen Jahren im Zusammenhang mit der Einnahme von Appetitzüglern zahlenmäßig stark angestiegene und heftig diskutierte (49,86) primäre pulmonale Hypertonie. Eine vaskuläre Form fand sich bei 11,6 % der Fälle von Cor pulmonale an der Universitätsklinik in Zürich (16).

In der zweiten ätiologischen Gruppe werden die pulmonalen Hypertonien zusammengefaßt, die auf Grund erheblicher Parenchymveränderungen bei restriktiven Lungenerkrankungen entstehen. Ursächlich für die pulmonalvaskuläre Widerstandserhöhung ist hier, wie bei der

vaskulären Form, die erhebliche Einengung der pulmonalen Strombahn. In diese Gruppe fallen alle Lungenfibrosen, das schwere Lungenemphysem sowie Zustände nach ausgedehnten Lungenresektionen. Die Häufigkeit dieser Genese eines Cor pulmonale wird mit 15,6 % aller untersuchten Fälle angegeben (16).

Die dritte Gruppe der pulmonalen Hypertonien und damit der Cor pulmonale umfaßt diejenigen, die auf Grund von Krankheiten entstehen, welche zu alveolärer Hypoventilation führen. Bereits 1946 untersuchten v.EULER und LILJESTRAND (31) im Experiment mit Katzen den Zusammenhang zwischen alveolärer Minderbelüftung und der Widerstandserhöhung im Bereich der Lungenarteriolen. Sie konnten zeigen, daß es bei abnehmender Sauerstoffspannung in den Alveolen zum Anstieg des Pulmonalarteriendruckes kommt.

Diese dritte Form des Cor pulmonale lag in Zürich (16) in 72,8 % aller Fälle vor. Die Tatsache, daß diese Form die weitaus häufigste ist, erklärt sich einerseits aus der wesentlich größeren Häufigkeit der obstruktiven Atemwegserkrankungen, andererseits sollen auch infolge von obstruktiven Ventilationsstörungen eher manifeste pulmonale Hypertonien entstehen als infolge von mechanischen Einengungen der Lungenstrombahn (92). Als ursächlich für diese dritte Form des Cor pulmonale wären auch primär extrapulmonale Störungen zu nennen, die zur alveolären Hypoventilation führen. Beispiele hierfür sind Kyphoskoliosen, Pleuraschwarten, Adipositas und neuromuskuläre Erkrankungen, die zur Atemlähmung führen. Zu dieser Gruppe gehören weiter die Bronchiolitis obliterans, Bronchiektasen und als häufigste Ursache für ein Cor pulmonale die Gruppe der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Dieser Begriff umfaßt die oft nicht mehr trennbaren diagnostischen Begriffe des Asthma bronchiale, der chronischen Bronchitis und des chronischen Lungenemphysems (1, 116). Diese Erkrankung ist verbunden mit einem erhöhten Strömungswiderstand in den Luftwegen. Ursache hierfür sind Kontraktion der Bronchialmuskulatur und Schleimhautschwellung in den Luftwegen verbunden mit der Produktion eines in seiner Zusammensetzung veränderten Bronchialschleims, der Dyskrinie (16,116).

Neben konstitutionellen und psychischen Faktoren spielen bei der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung Rauchgewohnheiten und der Grad der Luftverschmutzung sowie das Klima eine große Rolle (36). Hieraus erklärt sich unter anderem auch die starke Zunahme der Erkrankungshäufigkeit an chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen in den letzten Jahrzehnten.

I.d) Erkrankungshäufigkeit

Da, wie bereits oben erwähnt, die chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen die häufigste Ursache für ein chronisches Cor pulmonale sind, und umgekehrt die häufigste Komplikation dieser Erkrankung die pulmonale Hypertonie und in der Folge ein Cor pulmonale ist (116), ist auch die Häufigkeit des Auftretens beider Krankheiten eng miteinander verknüpft.

So werden in den USA 444000 Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung jährlich neu registriert. Bei den Ursachen für Invalidität nehmen Erkrankungen aus

diesem Formenkreis hinter Herzkreislauferkrankungen die zweite Stelle ein.

Für Großbritannien und Irland werden 30 bis 35 Millionen Arbeitstage pro Jahr an Ausfällen infolge von Erkrankungen an chronischer Bronchitis gezählt (36). In Zürich betrug die Zahl der wegen eines Cor pulmonale infolge einer obstruktiven Atemwegserkrankung hospitalisierten Patienten 7 % von allen aufgenommenen (82). BUDIK (12) berichtete aus Prag, daß 0,65 % der Gesamtpopulation, 1,2 % aller akuten und chronischen Bronchitiker und 9,1 % aller Patienten mit Lungenemphysem an einem manifesten Cor pulmonale erkrankten.
V.GRASSI et al (47) beschrieben 1968, daß bei 130 Patienten mit respiratorischer Insuffizienz in 30 Fällen ein chronisches Cor pulmonale diagnosiziert wurde. Die Zahlen für den Anteil des Cor pulmonale am Gesamtautopsiematerial schließlich schwanken zwischen o,7 und 2,3 % (73).

Diese Zahlen verdeutlichen, daß den chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen und dem chronischen Cor pulmonale eine erhebliche medizinische, aber auch soziale und ökonomische Bedeutung zufällt. Mit zunehmender Luftverschmutzung und steigendem Zigarettenkonsum ist zu erwarten, daß die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr in den Industrieländern weiter wächst.

Aufgabe dieser Untersuchung sollte sein, bei einer Gruppe von hospitalisierten Patienten, bei denen eine chronische Bronchitis oder ein Asthma bronchiale diagnostiziert worden war, mit Hilfe einer Rechtsherzkatheteruntersuchung festzustellen, bei wievielen bereits eine pulmonale Hypertonie aufgetreten war. Die hämodynamischen Werte sollten mit denen einer Kontrollgruppe lungengesunder Patienten verglichen werden.

I.e) Therapie

Bei der Therapie des chronischen Cor pulmonale wird von den meisten Autoren (7,42,54,82) die Behandlung der pulmonalen Grunderkrankung an die erste Stelle gesetzt. Bei den chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen werden hier Infektbehandlung und Infektprophylaxe, Sekretolyse, Expektoration, Broncholyse mit Beta-Stimulantien und Theophyllinderivaten, Corticoidbehandlung und physikalische Maßnahmen genannt (7,80,82).

Im manifesten und besonders im dekompensierten Stadium wird eine Digitalisierung (27,54,80,82) empfohlen, wobei angesichts der meist bestehenden Hypoxie und Hypokaliämie auf eine erhöhte Gefahr von Herzrhythmusstörungen hingewiesen wird. Antikoagulantien-Therapie wegen der meist bestehenden Polyglobulie (27,82) und, im Falle eines Anstiegs des Hämatokrit über 55 %, auch ein Aderlaß (54) gehören weiter zur prophylaktischen Behandlung. Eine intermittierende oder dauernde Sauerstoffzufuhr soll bei den chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen den pulmonalen Gefäßwiderstand und damit auch den Druck in der Pulmonalarterie senken und so zur Entlastung des rechten Herzens führen (4,42,80,89,117).

Verschiedene Medikamente wurden auf ihre Wirkung auf den Pulmonalarteriendruck hin untersucht. Acetylcholin, Reserpin und Alphamethyldopa haben zwar eine drucksenkende Wirkung, doch sind die Nebenwirkungen bei den dazu erforderlichen hohen Dosen zu gravierend (5,73). Sympatikomimetika können ebenfalls Druck und Widerstand in der pulmonalen Strombahn geringfügig senken, führen jedoch zu einer Zunahme der Herzarbeit (69).

Zu einer diuretischen Therapie bei bereits bestehender Dekompensation wird geraten (82), allerdings sollten

die Kontrollen des Serum-Kalium und des Hämatokrit öfter als sonst üblich erfolgen (27). Ein direkter Angriffsmechanismus einiger Diuretika, insbesondere des Furosemid, auf die Gefäße im großen Kreislauf wurde in letzter Zeit gesichert (100), Untersuchungen der Wirkung von Diuretika auf die Lungengefäße brachten noch keine eindeutigen Ergebnisse (89).

I.f) Nitrate

Eine ähnliche Gefäßwirkung ist von der Substanzgruppe der Nitrate bekannt. BRUNTON (15) beschrieb 1867 bereits den Gebrauch von Amylnitrit bei der Angina pectoris. Die koronaren Durchblutungsstörungen sind bis heute wichtigstes Anwendungsgebiet für die Nitrate geblieben.

Zwei Formen finden hauptsächlich Anwendung, das Glycerotrinitrat (GTN) und das Isosorbid-Dinitrat (ISDN). Diese beiden Substanzen sind in den letzten Jahren intensiv erforscht worden, insbesondere im Hinblick auf ihre Wirkung bei der Angina pectoris und auf die Hämodynamik des linken Herzens. Im Wesentlichen werden als pharmakologische Wirkung eine Herabsetzung des Tonus der arteriellen Gefäßmuskulatur mit Verminderung der kardialen Nachbelastung - afterload - und eine Verminderung der Vorbelastung - preload - auf Grund venöser Gefäßdilatation angenommen (18,21,48,65,100,115,119). Andere von einigen Autoren angegebene Wirkungsmechanismen sowie eventuelle Unterschiede in der Wirkung beider Substanzen werden später diskutiert werden.

Der großen Zahl von Untersuchungen über Nitrat-Behandlung bei der koronaren Herzerkrankung steht eine vergleichsweise kleine Zahl von hämodynamischen Studien mit Nitraten bei pulmonaler Hypertonie gegenüber. Die vorliegende Arbeit hatte in ihrem zweiten Teil die Aufgabe, bei Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie verschiedener Genese die hämodynamischen Veränderungen durch Glycerotrinitrat und Isosorbid-Dinitrat in Ruhe und bei körperlicher Arbeit zu untersuchen.

II. METHODIK

a) Patienten und Gruppeneinteilung

Im ersten Teil der Untersuchung wurden 69 Patienten nach klinischer Diagnose und nach Befunden der klinischen Untersuchung in vier Gruppen (A-D) eingeteilt.

G r u p p e A (Tabelle I) setzt sich aus 32 Männern und zwei Frauen mit chronischer Bronchitis zusammen. Die Diagnose wurde in erster Linie aus der Anamnese gestellt. Kriterien der Beurteilung waren die Definition der chronischen Bronchitis des MEDICAL RESEARCH COUNCIL (79) und der S.E.P.C.R. (105), wonach Husten und Auswurf an den meisten Tagen dreier aufeinander folgender Monate in mindestens zwei aufeinander folgenden Jahren bestehen müssen. Neben weiteren Angaben über das Ausmaß der Atemnot bei Ruhe und während Belastung und über Exposition schadstoffhaltiger Atemluft wurden besonders die Rauchgewohnheiten der Patienten erfragt. Acht in dieser Gruppe waren Nichtraucher (0), drei Patienten hatten bis vor zwei Jahren stark geraucht (1), acht rauchten zum Zeitpunkt der Untersuchung bis zu 20 Zigaretten (2) und 15 über 20 Zigaretten pro Tag seit mehr als 20 Jahren (3). Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Tabellen I - IV. Patienten mit allergischer Diathese und Anfallscharakter der Erkrankung wurden in diese Gruppe nicht aufgenommen.

Zur weiteren Diagnostik wurden klinische Befunde - insbesondere der Auskultationsbefund der Lunge und Perkussion sowie Inspektion des Thorax - und die Röntgenaufnahme der Brustorgane herangezogen. Beurteilungskriterien waren hier peribronchiale Infiltrationen, streifige oder fleckige Verdichtungen in den Lungenfeldern

und eventuelle Zeichen eines Lungenemphysems (43). Die mit Hilfe einer bodypletysmographischen Untersuchung ermittelte inspiratorische und exspiratorische Resistance wurde bei einem Wert über 3 cm H_2O/1/Sek. als pathologisch gewertet.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung bestand bei keinem der Patienten klinisch der Hinweis auf eine Links- oder Rechtsherzinsuffizienz (56,63,106). Im Röntgenbild des Thorax ergab sich bei keinem der Hinweis auf eine Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf oder auf ein Cor pulmonale (34,35,106). Sichere Zeichen der Rechtsherzbelastung fanden sich bei keinem der Patienten im EKG, lediglich bei 14 fand sich eine Rechtsverspätung, bei zwei Patienten fanden sich S-Zacken linkspräkordial. Patienten mit nachgewiesener Linksherzinsuffizienz oder Herzvitien wurden ausgeschlossen. Drei hatten vor längerer Zeit einen unkomplizierten Herzinfarkt durchgemacht, im Rahmen der Untersuchung konnte bei ihnen auch unter Belastung eine Linksherzinsuffizienz ausgeschlossen werden. Mit Ausnahme von Digitalispräparaten (10 Patienten) erhielt zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Patient Medikamente. Das Durchschnittsalter der Patienten in Gruppe A betrug 54 $\pm$ 11 Jahre (37 - 77 Jahre).

In der G r u p p e B (Tabelle II), die 15 Patienten (13 Männer, 2 Frauen) umfaßt, betrug das Durchschnittsalter 53,3 $\pm$ 8,2 Jahre (42 - 69 Jahre). Da diese Gruppe als lungengesunde Kontrollgruppe für Gruppe A dienen sollte, wurde sie so zusammengestellt, daß das Durchschnittsalter möglichst dem der Gruppe A entsprach. Der Grund dafür liegt - da ja hämodynamische Messungen verglichen werden sollten - in den mit zunehmendem Lebensalter steigenden Drücken im kleinen Kreislauf (46). Ebenfalls wurden ein Patient mit durchgemachtem unkom-

pliziertem Herzinfarkt und ein Patient mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit (beide ohne meßbare Störung der linksventrikulären Funktion) in diese Gruppe aufgenommen, um beide Gruppen nicht nur im Alter, sondern auch in der Struktur ähnlich zu machen. Indikation zur Katheteruntersuchung war bei den Patienten dieser Gruppe der Verdacht auf ein Vitium oder auf linksventrikuläre Funktionseinschränkung, die jedoch durch diese und weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden konnten.

In dieser Gruppe waren 10 Nichtraucher, 3 hatten vor einem Jahr das Rauchen aufgegeben, zwei waren mäßig starke Raucher. Definitionsgemäß fand sich bei keinem anamnestisch, klinisch, aus dem Elektrokardiogramm oder aus dem Röntgen-Thorax-Bild ein Hinweis auf eine Lungenerkrankung oder eine pulmonale Hypertonie.

In der G r u p p e C (Tabelle III) wurden zehn Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung mit Anfallscharakter im Sinne eines Asthma bronchiale zusammengefaßt. Alle zehn Patienten wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Beta-Sympatikomimetika oder theophyllinhaltigen Präparaten behandelt und wurden auch deshalb nicht in Gruppe A eingeordnet. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe war mit 46,1 $\pm$ 13,2 Jahren (16 - 60 Jahre) erwartungsgemäß deutlich niedriger.

In G r u p p e D (Tabelle IV) schließlich wurden zehn Patienten eingereiht, die zwar alle Kriterien einer chronischen Bronchitis der Gruppe A erfüllten, bei denen sich jedoch eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung in Ruhe (PCPm über 13 mmHg) und/oder bei Belastung (PCPm über 20 mmHg) fand. Bei drei Patienten dieser Gruppe bestanden bereits die Zeichen eines Cor pulmonale im Röntgenbild und im EKG.

Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug 55,8 ± 12 Jahre (31 - 71 Jahre), bei fünf Patienten war ein arterieller Hypertonus bekannt, bei einem lag eine koronare Herzerkrankung vor.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde das hämodynamische Verhalten im großen und kleinen Kreislauf nach der Gabe von Nitraten bei 34 Patienten mit pulmonaler Hypertonie untersucht (Tabelle V). 22 von diesen hatten eine chronische Bronchitis in dem Sinne, wie sie für Gruppe A definiert wurde. Zwei Patienten hatten eine obstruktive Atemwegserkrankung mit Anfallscharakter und gehörten in die Gruppe C, vier weitere waren aus der Gruppe D, sie hatten eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung. In Tabelle V ist die entsprechende Gruppenzugehörigkeit mit dem entsprechenden Buchstaben gekennzeichnet. Von den restlichen 6 Patienten hatten drei eine oder mehrere Lungenembolien durchgemacht, zwei hatten eine Silikose, einer einen Morbus Boeck.

II.b) Versuchsanordnung

Die hämodynamischen Untersuchungen bei den insgesamt 84 Patienten wurden in liegender Position durchgeführt. Es kommt im Liegen eher zur Manifestation von pathologischen Druckverhältnissen im kleinen Kreislauf, da die Arbeitstoleranz zu einem früheren Zeitpunkt eingeschränkt ist (74). Davon abgesehen sprechen praktische Gründe für das Durchführen von Katheteruntersuchungen im Liegen.

Die hämodynamischen Messungen erfolgten über einen vierlumigen 7F-Rechtsherzkatheter (Modell 93-118-7F der Fa. Edwards Laboratories, Santa Ana, Calif., U.S.A.) nach SWAN und GANZ (114). Der Katheter besteht aus Polyvinyl, ist 118 cm lang und hat einen Außendurchmesser von 2,3 mm. Bei geeigneter Katheterlage können über eine endständige Katheteröffnung der Pulmonalarteriendruck und der Pulmonalkapillardruck nach Occlusion eines Pulmonalarterienastes durch Aufblasen eines Latexballons mit maximal 1,5 ml Luft registriert werden. Der Ballon befindet sich wenige Millimeter hinter der Katheterspitze und schützt im aufgeblasenen Zustand bei der Passage des Ventrikels während der Kathetereinführung das Endokard vor Berührungen der Katheterspitze. Eine seitständige Katheteröffnung erlaubt das simultane Registrieren des rechten Vorhofdruckes und dient gleichzeitig zur Injektion der eisgekühlten Kochsalzlösung bei der Herzzeitvolumenmessung mittels Thermodilution.

Diese Methode, deren Prinzip auf der Indikator-Verdünnung beruht, wurde unter anderem von GANZ und SWAN (44) beschrieben, ihre gute Übereinstimmung mit dem FICK'schen Prinzip wurde auch in unserem Labor nachgewiesen (32,84). Die Registrierung der Temperaturänderung nach Injektion des Kältebolus in den rechten Vorhof erfolgt bei dem verwendeten Kathetermodell über einen ca. 4 cm hinter der Katheterspitze liegenden Thermistor, der über das vierte Lumen des Katheters und ein Verbindungskabel mit einem Rechner (cardiac output computer 9510, Edwards Laboratories, Santa Ana, Calif., U.S.A.) verbunden ist. Das ermittelte Herzzeitvolumen wird direkt digital angezeigt. Als Kältebolus wurden 10 ml sterile Kochsalzlösung verwendet, die einem Eisbad entnommen wurden. Die zur Herzzeitvolumenberechnung notwendige

Injektattemperatur wurde direkt im Eisbad, die Körpertemperatur des Patienten rektal gemessen. Beide Werte wurden in den Computer eingegeben.

Über Dreiwegehähne waren beide mit der distalen und proximalen Katheteröffnung verbundenen Lumina mit elektro-mechanischen Druckwandlern (Fa. Bell und Howell) verbunden. Nach BURRI et al (19) wurden beide Druckwandler auf die Höhe des physiologischen Drucknullpunktes eingestellt. Die Druckwandler waren vor jeder Untersuchung mechanisch geeicht worden.

Drücke, Kälteverdünnungskurven und Elektrokardiogramm wurden auf einem achtfach-Schreiber (Fa. Hellige, Multiskriptor, Programm 21) fortlaufend registriert. Ein Vierkanal-Oszilloskop (Fa. Knoll) erlaubte dem Untersucher ständige Beobachtung von Druckkurven und Elektrokardiogramm. Das Registriergerät wurde während jeder Untersuchung mehrfach elektrisch nachgeeicht.

Die Arbeitsversuche wurden an einem fest mit der Untersuchungsliege verbundenen drehzahlunabhängigen Fahrradergometer (Fa. Elma-Schönander EM 369) durchgeführt. Der Blutdruck wurde am Arm nach der Methode von RIVA-ROCCI unblutig gemessen. Die Messungen erfolgten in Ruhe, mehrmals unter Belastung und während der Erholungsphasen.

II.c) Durchführung der Messung

Diagnose und Indikation zur Katheteruntersuchung wurden im Normalfall vom behandelnden Stationsarzt gemeinsam mit dem Katheteriseur gestellt. Der Patient wurde über Bedeutung und Risiko der Untersuchung aufgeklärt. Am Untersuchungstag hatte er keinerlei Tabletten eingenommen. (Ausnahme: Patienten der Gruppe C)

In den meisten Fällen wurden vor der eigentlichen Untersuchung Lungenfunktionsprüfung (Ganzkörper-Pletysmograph, Fa. Siemens, München) und Blutgasanalyse (Fa. Hillerkus, Radiometer BMS 2) durchgeführt. Im Anschluß daran wurde ein Elektrokardiogramm (bipolare und unipolare Extremitätenableitungen und Brustwandableitungen nach WILSON) in Ruhe und bei stufenweise steigender Belastung am Ergometer registriert. Bei dieser ersten Belastung - der Vorbelastung - wurde einerseits die submaximale Belastbarkeit des Patienten ermittelt, andererseits wurden hierbei soweit wie möglich die hämodynamischen Veränderungen einer ersten Belastung - des Lernversuches (110) - ausgeschaltet. Bei allen weiteren Arbeitsversuchen am gleichen Gerät sind die hämodynamischen Größen besser vergleichbar (121), was besonders bei Medikamentengabe und erneutem Belastungsversuch wichtig ist. Kriterien zum Abbruch der Belastung waren in allen Fällen subjektive muskuläre Ermüdung, Atemnot oder das Erreichen der maximalen Belastungsfrequenz.

Nach einer Ruhepause wurde steril, in den meisten Fällen am linken Arm, die Cubitalvene punktiert, über einen Mandrain wurde ein Einführungsbesteck in die Vene vorgeschoben, das seinerseits ein müheloses Vorschieben des mit heparinisierter Kochsalzlösung gefüllten und mit den Druckwandlern verbundenen Katheters in den rech-

ten Vorhof erlaubte. Nach Aufblasen des Ballons mit 1,0 bis 1,5 ml Luft gelang in allen Fällen ein Einschwemmen des Katheters in die Pulmonalarterie sowie die Occlusion eines Pulmonalarterien-Astes. Nach Erreichen dieser Position wurde die Katheterlage über die ganze Untersuchungszeit nach Möglichkeit nicht verändert. Die Occlusion des Pulmonalarterien-Astes dauerte nie länger als 45 Sekunden.

Nach Messung der Druckwerte in Ruhe folgten 5 bis 10 Thermodilutionsmessungen. Die nun folgende Belastung war rektangulär und entsprach der in der Vorbelastung ermittelten submaximalen Belastungsstufe. Bei Belastung wurde ständig das Elektrokardiogramm (Brustwandableitungen V2, V4, V6) sowie im Wechsel der aktuelle Pulmonalarteriendruck und die elektrisch ermittelten Pulmonalarterien- und Pulmonalkapillardrücke registriert. Im relativen hämodynamischen "steady state" erfolgten dann - meist zwischen der fünften und sechsten Belastungsminute - erneut 5 bis 10 Thermodilutionsmessungen. In dieser Zeit erfolgte bei den meisten Patienten auch die Blutentnahme aus dem hyperämisierten Ohrläppchen für die Blutgasanalyse. Nach abschließender Druckmessung wurde der Arbeitsversuch beendet. Es folgten die Registrierung der Drücke und des Elektrokardiogramms für weitere 5 bis 10 Minuten während der Erholungsphase.

Bei 34 der untersuchten Patienten wurde nach mindestens 15 Minuten Ruhepause 0,4 mg (fünf Patienten) oder 0,8 mg (19 Patienten) Glycerotrinitrat beziehungsweise 5 mg Isosorbid-Dinitrat (zehn Patienten) sublingual verabreicht. Nach 10 Minuten erfolgte, wie vorher, zuerst eine Ruhemessung der Drücke und des Herzzeitvolumens, daran schloß sich ein erneuter Arbeitsversuch gleicher Dauer und gleicher Belastungsstufe an. Die Messungen

erfolgten in gleicher weise wie bei der ersten Belastung. Im Anschluß an die Erholungsphase wurde der Katheter unter Druckregistrierung zurückgezogen, das Einführungsbesteck wurde entfernt. Ein steriler Druckverband für zwei Stunden reichte meistens zur Blutstillung aus.

Sechs der mit Nitraten im Akutversuch behandelten Patienten wurden nach 2 bis 14 Wochen erneut einer Katheteruntersuchung unterzogen (Vorbelastung, Ruhe- und Belastungsmessung unter gleichen Bedingungen wie bei der ersten Untersuchung), nachdem sie in dieser Zeit regelmäßig ein Isosorbid-Dinitrat-Präparat in Retardform eingenommen hatten (40 bis 80 mg/Tag). Die letzte Tabletteneinnahme erfolgte mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung.

II.d) Auswertung, Statistik, Komplikationen

Direkt gemessen wurden der mittlere Pulmonalarteriendruck, der mittlere Pulmonalkapillardruck, der rechtsatriale Mitteldruck, die Herzfrequenz und der arterielle Blutdruck. Das Herzzeitvolumen wurde jeweils aus fünf bis zehn Einzelmessungen gemittelt. Das Schlagvolumen wurde aus Herzzeitvolumen und mittlerer Herzfrequenz während der Einzelmessungen errechnet. Weitere Rechengrößen sind der pulmonalarterioläre Widerstand, ermittelt aus der Differenz des mittleren Pulmonalarteriendruckes und des mittleren Pulmonalkapillardruckes dividiert durch das Herzzeitvolumen, und die Differenz aus diastolischem Pulmonalarteriendruck und mittlerem

Pulmonalkapillardruck. Die beiden letzten Größen können als Maß für den pulmonal-arteriolären Widerstand angesehen werden. Systolischer und diastolischer Pulmonalarteriendruck wurden aus mindestens einem Atemzyklus aus den aktuellen Kurven jeweils gemittelt. Unter Belastung wurden die Werte nach Erreichen eines relativen "steady state", meist zwischen der fünften bis achten Minute der Belastung, zur Beurteilung herangezogen.

Aus diesen Meßergebnissen wurden gruppenweise zunächst die Mittelwerte mit den Standardabweichungen mit Hilfe eines Digitalrechners ermittelt. Nach dem Student-Test für unabhängige Stichproben wurden die Mittelwerte der Gruppen A und B, nach dem Student-Test für korrelierende Stichproben die Änderungen der hämodynamischen Größen nach Medikamentengabe miteinander verglichen, und die Irrtumswahrscheinlichkeit p errechnet (22,24,28). War p kleiner als 5 %, so wurde das Ergebnis als signifikant angesehen. Die lineare Regression verschiedener Einzelwerte und ihr Korrelationskoeffizient wurden ebenfalls mit einem elektronischen Rechengerät ermittelt.

An Komplikationen wurden vereinzelt Extrasystolen bei der Ventrikelpassage des Katheters registriert, in drei Fällen traten Thrombophlebitiden der punktierten Venen auf, die ohne weitere Komplikationen abheilten. Lebensbedrohliche Zwischenfälle traten bei keiner der durchgeführten Katheteruntersuchungen auf. In einer Statistik für unser Labor (83) über ca. 1000 Rechtsherzkatheteruntersuchungen, in großen übergreifenden Statistiken (68,98,114) und in Berichten über den Einsatz von Einschwemmkathetern auf internen Intensivstationen (51) wird belegt, daß nach Einführung der Swan-Ganz-Ballon-Katheter die Komplikationsrate bei Rechtsherzkatheteruntersuchungen auf ein Minimum abgesunken ist.

III. ERGEBNISSE

a) Normalwerte

Normalwerte für die Drücke im kleinen Kreislauf sowie für das Herzzeitvolumen bezogen auf die Körperoberfläche (Cardiac Index) werden in der Literatur sehr einheitlich angegeben. So gilt für den Pulmonalarterienmitteldruck (PAPm) 19 mmHg und für den mittleren Pulmonalkapillardruck (PCPm) 13 mmHg als größter noch normaler Wert. Für den Druck im rechten Vorhof (RAP) reicht der als normal geltende Bereich bis maximal 5 mmHg, ein Cardiac Index unter 2,9 l x min^{-1} x m^2 gilt als pathologisch (39,49,59,71,122). Für den pulmonalarteriolären Widerstand (PAR) gilt als obere Normgrenze ein Wert von 1,9 mmHg x min x l^{-1}, entsprechend ungefähr 150 dyn x sec x cm^{-5} (39,59,118).

Verständlicherweise lassen sich für Belastungsbedingungen wesentlich schlechter Normalwerte finden, da die individuelle Schwankungsbreite und Belastbarkeit sehr groß sind. Es haben sich im Routinebetrieb dennoch obere Grenzwerte des "normalen" Bereichs als sinnvoll erwiesen, für den Pulmonalarterienmitteldruck 29 mmHg, für den mittleren Pulmonalkapillardruck 20 mmHg und für den Druck im rechten Vorhof 8 mmHg. Diese Drücke entsprechen dem oberen Grenzwert der doppelten Standardabweichung bei einer Belastung mit 150 Watt oder bei einem Herzzeitvolumen von 20 l/min, errechnet nach den von EKELUND und HOLMGREN (30) angegebenen Formeln für die Hämodynamik kreislaufgesunder Untersuchungspersonen.

Diese Werte werden auch von anderen Untersuchern (25, 71,106) als obere Normgrenzen angegeben. Innerhalb dieser Arbeit wurden die besprochenen Werte als Grenzwerte

eines Normalbereichs angenommen, auch wenn im Einzelfall Meßwerte unter - oder oberhalb dieser Grenze schon pathologisch oder - relativ zur Belastung - noch normal sein können.

III.b) Ergebnisse der hämodynamischen Untersuchungen

Die Einzelwerte der Messungen, die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Gruppen A und B sind in den Tabellen I, II und VII sowie in den Abbildungen 1 bis 3 dargestellt.

Das Herzzeitvolumen (HZV) stieg bei der Gruppe A im Mittel von 6,7 $\pm$ 3,0 l/min auf 11,4 $\pm$ 2,9 l/min an, dieser Wert unterschied sich kaum von dem der Gruppe B (in Ruhe 6,2 $\pm$ 1,3 l/min, unter Belastung 11,6 $\pm$ 3,0 l/min). Auch im Verhalten von Herzfrequenz und Schlagvolumen zeigte sich bei beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Bei beiden fand sich für diese drei Größen unter Belastung ein normaler, leistungsgerechter Anstieg, legt man die Messungen von EKELUND und HOLMGREN (30) an Normalpersonen zugrunde. Es fand sich für beide Gruppen auch kein statistisch signifikanter Unterschied in der erreichten Arbeitsleistung (Gruppe A: 68 $\pm$ 36 Watt über 7,0 Minuten; Gruppe B: 74 $\pm$ 31 watt über 7,5 Minuten). Wesentliche Differenzen ergaben sich dagegen beim Druckverhalten im kleinen Kreislauf zwischen den Gruppen A und B. Der mittlere PAPm in Ruhe betrug 17,9 $\pm$ 4,9 mmHg bei Gruppe A. Bereits hier lag die Kontrollgruppe mit 12,9 $\pm$ 2,1 mmHg signifikant niedriger ($p < 0,001$). Während des Arbeitsversuchs wurde der Unterschied noch

deutlicher. Der PAPm stieg hier im Mittel bei Gruppe A auf 35,3 ± 8,5 mmHg an, bei Gruppe B auf 23,1 ± 3,4 mmHg ($p < 0,001$).

Bei den Patienten der Gruppe A war der PAPm in 12 von 34 Fällen über 19 mmHg gemessen worden, unter Belastung fand sich bei 27 von 34 ein Wert von über 29 mmHg, bei 7 von über 40, bei drei von über 50 mmHg.

Deutlich different war auch das Verhalten beider Gruppen bei den links- und rechtsventrikulären Füllungsdrücken. Der durchschnittliche PCPm in Gruppe A betrug in Ruhe 6,9 ± 2,1 mmHg, unter Belastung 14,7 ± 4,0 mmHg. Für Kontrollgruppe B wurde in Ruhe 5,6 ± 2,0, unter Belastung 9,5 ± 2,4 mmHg ermittelt. Die Werte waren in Ruhe ($p < 0,05$) und bei Belastung ($p < 0,001$) signifikant voneinander unterschieden. Auch der rechtsatriale Druck (RAPm) lag mit 2,2 ± 0,8 mmHg gegenüber 3,3 ± 1,7 mmHg in Ruhe ($p < 0,02$) und 3,9 ± 1,3 mmHg gegenüber 7,9 ± 3,1 mmHg bei Belastung ($p < 0,001$) bei Gruppe B deutlich niedriger als bei Gruppe A. Der RAPm war bei der Gruppe B in Ruhe bei fünf, während des Arbeitsversuchs bei 15 von 34 Patienten über die Norm erhöht (15 % und 44 %).

Ebenso wie der PAPm, der PCPm und der RAPm unterschieden sich der pulmonalarteriolläre Widerstand und die Differenz zwischen diastolischem Pulmonalarteriendruck (PAPd) und PCPm zwischen beiden Gruppen signifikant. Der PAR betrug für Gruppe A in Ruhe 1,89 ± 0,81, für B 1,21 ± 0,33 mmHg x min x 1^{-1} ($p < 0,005$), unter Belastung für Gruppe A 1,90 ± 0,85, für B 1,31 ± 0,38 mmHg x min x 1^{-1} ($p < 0,02$). Die Differenz zwischen PAPd und PCPm stieg bei Gruppe A von 5,7 ± 3,1 mmHg (Gruppe B: 2,9 ± 1,9 mmHg; $p < 0,001$) auf 10,0 ± 4,3 mmHg (Gruppe B: 4,1 ± 2,4 mmHg; $p < 0,001$) bei Belastung an.

Die Ergebnisse der hämodynamischen Messungen sowie die errechneten Mittelwerte für die Gruppen C und D sind in Tabelle III und IV wiedergegeben. Auffallend war, daß bei der Gruppe C trotz des niedrigen Durchschnittsalters im Mittel nur 62 ± 21 Watt über rund 7 Minuten an Arbeitsbelastung toleriert wurden. Dagegen stieg das HZV von 6,5 ± 0,7 l/min auf 13,9 ± 3,2 l/min an, was einem Anstieg über die Norm entspricht, legt man die Messungen von EKELUND und HOLMGREN (30) zugrunde. Entsprechend höher waren auch im Vergleich zu den anderen Gruppen das Schlagvolumen (in Ruhe 82,4 ± 17,1 und 117,6 ± 32,7 ml bei Belastung) und die mittlere Herzfrequenz (Ruhe: 82,4 ± 15,6 min^{-1}; Belastung: 126 ± 21,2 min^{-1}). Möglicherweise liegt hier eine Medikamentenwirkung vor, da alle Patienten in Gruppe C mit Beta-Sympatikomimetika oder Theophyllinpräparaten behandelt wurden.

Die Drücke im kleinen Kreislauf dagegen waren niedriger als bei Gruppe A. Der PAPm stieg von 14,3 ± 2,6 auf 28,2 ± 9,1 mmHg beim Arbeitsversuch an, der PCPm von 5,6 ± 2,5 auf 11,7 ± 5,2 mmHg, der RAPm von 2,6 ± 1,4 auf 4,9 ± 2,5 mmHg. Nur bei Belastung stieg der PAPm bei 3 von 10 Patienten (33 %) über die Norm an, der PCPm und der RAPm bei jeweils einem der zehn Patienten.

Deutlich niedriger als bei Gruppe A waren auch der PAR (Ruhe: 1,34 ± 0,41; Belastung: 1,21 ± 0,52 mmHg x min x 1^{-1}) und der Gradient zwischen dem PAPd und dem PCPm (Ruhe: 4,2 ± 1,8; Belastung 6,5 ± 4,0 mmHg).

Entsprechend der schwereren bronchialen Obstruktion und der bestehenden linksventrikulären Funktionseinschränkung war bei der Gruppe D die Arbeitstoleranz am geringsten: 58 ± 36,5 Watt über 6,3 Minuten. Deutlich höher als in allen anderen Gruppen waren der PAPm (Ruhe: 27,7 ± 21,2; Belastung: 56,5 ± 18,7 mmHg), der PCPm (10,1 ±

6 mmHg in Ruhe, bei Belastung 26,6 ± 4,9 mmHg) und der RAPm (Ruhe: 4,7 ± 3,8; Belastung: 12,6 ± 6,9 mmHg). Das HZV betrug in dieser Gruppe in Ruhe 5,8 ± 1,2 l/min und wurde leistungsadäquat auf 10,3 ± 2,8 l/min gesteigert.

Wie beim HZV war das Verhalten der Herzfrequenz und des Schlagvolumens gegenüber den anderen Gruppen kaum unterschieden. Der PAR (Ruhe: 2,95 ± 2,63; Belastung: 3,18 ± 3,21 mmHg x min x 1^{-1}) und der Gradient zwischen PAPd und PCPm (8,8 ± 13,8 in Ruhe und 15,1 ± 17,1 mmHg bei Belastung) waren höher als bei allen anderen Gruppen.

Zwischen dem mittleren Pulmonalarteriendruck und dem rechtsatrialen Mitteldruck ergaben sich signifikante Korrelationen. In Ruhe errechnete sich r = 0,63 ($p < 0,001$), unter Belastung r = 0,79 ($p < 0,001$) für den Korrelationskoeffizienten. Zur Berechnung wurden die Einzelwerte von 49 Patienten (Gruppe A und B) herangezogen (vergl. Abb. 4).

III.c) Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchungen

Die Einzelwerte der bodypletysmographischen Resistance-Messungen sind in den Tabellen aufgeführt. Bei Gruppe A ließ sich ein Mittelwert von 4,4 ± 2,4 $cmH_2O/1/sek$ inspiratorisch und von 5,1 ± 2,6 $cmH_2O/1/sek$ exspiratorisch ermitteln. Die Gruppen C und D zeigten deutlich höhere Werte. Für Gruppe C wurden inspiratorisch 7,3 ± 5,5, exspiratorisch 8,3 ± 6,4 $cmH_2O/1/sek$ errechnet, für Gruppe D inspiratorisch 6,3 ± 2,7 und exspiratorisch 8,3 ± 3,8 $cmH_2O/1/sek$. Die Korrelation der inspiratori-

schen Resistance zum PAPm in Ruhe ($r = 0,48$) und bei Belastung ($r = 0,53$) war jeweils signifikant ($p < 0,05$).

Bei der Berechnung der mittleren kapillären Blutgaswerte konnten in einigen Fällen aus technischen Gründen die Einzelbefunde nicht verwertet werden, die zur Berechnung herangezogene Zahl von wertepaaren ist jeweils in Klammern vermerkt. So fanden sich bei Gruppe A für den Sauerstoffpartialdruck (PO_2) in Ruhe $64,6 \pm 8,3$ mmHg ($n = 26$), bei Belastung $63,7 \pm 12,9$ mmHg ($n = 16$) und für den Kohlensäurepartialdruck (PCO_2) in Ruhe $40,3 \pm 6,7$ mmHg ($n = 25$) und bei Belastung $41,0 \pm 7,9$ mmHg ($n = 14$).

Bei Gruppe C ergaben sich in Ruhe $58,3 \pm 7,7$ mmHg ($n = 9$) für den PO_2 und $35,8 \pm 7,3$ mmHg ($n = 9$) für den PCO_2, für Gruppe D errechneten sich $56,9 \pm 14,3$ mmHg ($n = 9$) für den PO_2 und $42,4 \pm 7,2$ mmHg ($n = 9$) für den PCO_2 in Ruhe.

Unter Belastung ließ sich zwischen dem Sauerstoffpartialdruck und dem Pulmonalarterienmitteldruck eine signifikante Korrelation ($r = -0,4$; $p < 0,05$) ableiten, bei den Ruhewerten war die Korrelation nicht signifikant. Ebenso ließen sich weder zwischen den PCO_2-Werten und dem PAPm noch zwischen den PO_2- oder PCO_2-werten und dem Pulmonalkapillardruck statistisch signifikante Beziehungen ableiten. Für die Berechnung wurde jeweils die größtmögliche Anzahl von Wertepaaren aus allen Gruppen verwendet.

III.d) Ergebnisse der akuten Nitratversuche

Die Einzelwerte der Untersuchungen, die Mittelwerte und deren Änderung, die Standardabweichungen und die Irrtumswahrscheinlichkeit der jeweiligen Veränderungen sind in den Tabellen V, VIII und IX, die Abbildungen 5 bis 9 sollen diese Ergebnisse verdeutlichen. Tabelle IX und Abbildung 10 zeigen gesondert die Veränderungen der hämodynamischen Parameter bei Verwendung von Glycerotrinitrat im Gegensatz zu Isosorbid-Dinitrat. Die gefundenen Veränderungen waren bei den beiden verwendeten Nitratformen gleichgerichtet und nur in ihrem Ausmaß, wohl dosisabhängig, gering voneinander unterschieden. Auch andere Untersucher bestätigen den hämodynamisch gleichsinnigen Effekt beider Substanzen. Vereinfachend wurden daher die Meßergebnisse aller mit Nitraten gemachten Versuche gemittelt.

Eine signifikante Abnahme nach Nitratgabe wurde für alle Drücke im kleinen Kreislauf in Ruhe und während des Arbeitsversuchs ermittelt. So nahm der PAPm in Ruhe um 5,3 ± 2,5 mmHg (28,3 %; $p < 0,001$), bei Belastung um 9,3 ± 5,5 mmHg (23,2 %; $p < 0,001$) ab. Der PCPm sank um 3,9 ± 2,3 mmHg (53,7 %; $p < 0,001$) in Ruhe und bei Belastung um 5,9 ± 3,5 mmHg (36,1 %; $p < 0,001$) ab. Beim RAPm betrug die Differenz 1,9 ± 1,3 mmHg (53,9 %; p 0,001), unter Ruhebedingungen, während des Arbeitsversuchs 2,7 ± 2,4 mmHg (34,3 %; $p < 0,001$). Auch für das Herzzeitvolumen ließ sich nach Nitratgabe eine Reduktion ermitteln. Sie betrug in Ruhe 0,6 ± 0,8 l/min (9,3 %; $p < 0,001$) und unter Belastung 0,5 ± 1,4 l/min (4,6 %; $p < 0,05$). Ebenso nahm das Schlagvolumen in Ruhe (16,0 ± 12,2 ml; 22,6 %; $p < 0,001$) und bei Belastung signifikant (8,2 ± 12,1 ml; 8,3 %; $p < 0,001$) ab. Nach Nitratgabe war der Anstieg der Herzfrequenz signifikant in

Ruhe (10,1 ± 10,0 min^{-1}; 13 %; $p < 0,001$), unter Belastung dagegen nur gering (1,3 ± 6,9; 1,1 %; nicht signifikant).

Die Reduktion des PAR um 0,10 ± 0,47 mmHg x min x l^{-1} in Ruhe und um 0,27 ± 0,62 mmHg x min x l^{-1} waren ebensowenig statistisch signifikant wie die Abnahme des Druckgradienten zwischen PAPd und PCPm (Ruhe: 0,1 ± 3,1; Belastung: 1,2 ± 4,0 mmHg). Eine statistisch signifikante Abnahme fand sich dagegen beim systolischen arteriellen Blutdruck (12,9 ± 14,3 mmHg; $p < 0,001$) in Ruhe und unter Belastung beim diastolischen Blutdruck (11,5 ± 9,4 mmHg; $p < 0,001$). Die Abnahme des diastolischen Ruheblutdrucks (1,4 ± 9,2 mmHg) und des systolischen Belastungsblutdrucks (9,6 ± 24,4 mmHg) waren geringer und statistisch nicht signifikant.

III.e) Ergebnisse der Nitrat-Langzeituntersuchungen

Sechs der 34 mit Nitraten im Akutversuch behandelten Patienten wurden einer Nachkontrolle unterzogen. Die Zeitdauer zwischen Erst- und Zweituntersuchung betrug im Durchschnitt 7 Wochen (2 bis 14 Wochen). Die Patienten hatten während dieser Zeit zwei- bis viermal täglich 20 mg Isosorbid-Dinitrat in Retardform eingenommen. Die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen im Vergleich zu den Erstuntersuchungen sind in Tabelle X aufgeführt.

Die Atemwegswiderstände waren im Mittel kaum verändert. Für die Resistance errechnete sich inspiratorisch eine Abnahme um 0,4 ± 3,9 $cmH_2O/1/sek$, exspiratorisch um 0,5

± 3,7 $cmH_2O/1/sek$. Beide Änderungen waren statistisch nicht signifikant. Auch die Druckwerte im kleinen Kreislauf lagen bei der Zweituntersuchung niedriger als bei der ersten Messung. Der PAPm hatte in Ruhe um 2,8 ± 3,9 mmHg, unter Belastung um 8,5 ± 11,4 mmHg abgenommen. Unter Ruhebedingungen hatte der PCPm um 2,7 ± 3,0 mmHg, der RAPm um 0,6 ± 1,4 mmHg abgenommen, während des Arbeitsversuchs der PCPm um 3,8 ± 5,3 mmHg und der RAPm um 0,9 ± 5,3 mmHg. Auch der PAR war bei der Kontrolluntersuchung im Mittel niedriger: In Ruhe um 0,27 ± 0,74, unter Belastung um 0,29 ± 0,99 mmHg x min x l^{-1}. Die Differenz zwischen PAPd und PCPm war praktisch unverändert in Ruhe (- 0,2 ± 3,8 mmHg), unter Belastung reduziert (- 4,5 ± 6,8 mmHg). Das HZV und das SV hatten in Ruhe zugenommen (HZV: + 0,8 ± 1,1 l/min; SV: + 8,2 ± 21,1 ml), bei Belastung wenig abgenommen (HZV: - 0,4 ± 2,8 l/min; SV: - 9,3 ± 25,3 ml). Alle diese Änderungen waren statistisch nicht signifikant.

Die nicht gleichgerichteten Veränderungen in den hämodynamischen Parametern und den Lungenfunktionsbefunden bei den einzelnen Patienten zwischen erster und zweiter Messung werden in den großen Standardabweichungen bei der Berechnung der Mittelwerte deutlich. Offensichtlich hatte sich der Schweregrad der Grunderkrankung bei einigen der Patienten geändert. Somit ist es schwer, bei kleinen Fallzahlen eindeutige, einer Medikamentenwirkung zuzuordnende hämodynamische Veränderung zu belegen.

IV. DISKUSSION

a) Hämodynamische Veränderungen bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen

Aufgabe des ersten Teils dieser Arbeit war es, hämodynamische Veränderungen bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen im Vergleich zu Lungen- und Kreislaufgesunden aufzuzeigen. Die Patientengruppen C und D waren klein und wenig homogen, verhielten sich in ihren hämodynamischen Größen aber im Wesentlichen mit der erheblich größeren Gruppe A gleichsinnig. Die Gruppe A war in sich homogener. Sie ließ sich vom Alter und den Begleiterkrankungen her wesentlich besser mit der Kontrollgruppe B vergleichen. Auch von der Arbeitstoleranz her waren A und B gut vergleichbar, weiter bestand bei den Patienten beider Gruppen klinisch kein sicherer Hinweis auf das Vorliegen hämodynamischer Störungen im kleinen Kreislauf. Somit ließen sich diese beiden Gruppen am ehesten miteinander vergleichen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung im Mittel der Pulmonalarteriendruck, der pulmonalarterioläre Widerstand, der rechtsatriale Druck und die Differenz zwischen diastolischem Pulmonalarteriendruck und Pulmonalkapillardruck deutlich höher ist als bei lungen- und kreislaufgesunden Vergleichspersonen. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen von BLOOMFIELD et al aus dem Jahr 1946 (10) und denen späterer Untersucher (20,58,61, 66) weitgehend überein.

Ursächlich für diese Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes scheint hierfür eine reaktive Widerstandserhöhung in den Arteriolen der Lungen infolge muskulärer Konstriktion zu sein. Diese führt bei längerem Bestehen zu einer muskulären Mediahypertrophie in der Arteriolenwand, später zu einer konzentrischen Fibrose von Media und Intima, wodurch die ursprünglich reversible Widerstandserhöhung irreversibel wird (72,93). Der auslösende Faktor für die Muskelkonstriktion der Arteriolen wurde oft und lange diskutiert. Schon 1946 zeigten v. EULER und LILJESTRAND (31), daß die alveoläre und arterioläre Hypoxie einen wesentlichen Einfluß auf die Höhe des arteriolären Lungengefäßwiderstandes hat. Dieser Befund wird von den meisten späteren Autoren bestätigt (16,17,20,38,57,61,113). Da ein adrenerger oder zentraler Einfluß auf die Lungenarteriolenmuskulatur direkt nicht vorzuliegen scheint (77), muß eine Wirkung der Hypoxie direkt auf die Arteriolen oder die Wirkung einer Mittlersubstanz vorliegen (38). Bei verschiedenen Untersuchungen fanden sich gute Korrelationen zwischen dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und dem Pulmonalarterienmitteldruck (9,61,103,108). Aus den Ergebnissen dieser Arbeit ließ sich nur unter Belastungsbedingungen eine signifikante Korrelation zwischen Sauerstoffpartialdruck und dem Pulmonalarteriendruck finden. In Ruhe war die Beziehung statistisch nicht signifikant. Keine Korrelation bestand zwischen Kohlensäurepartialdruck und Pulmonalarteriendruck. In einigen anderen Arbeiten (61,103,107) fanden sich dagegen auch zwischen Hyperkapnie und pulmonaler Hypertonie enge Beziehungen. Es ist anzunehmen, daß erst bei einer schwereren Beeinträchtigung der alveolären Ventilation in einer erhöhten Kohlendioxydspannung ein Pathomechanismus für die arterioläre Widerstandserhöhung zu suchen ist. Verschie-

dentlich wurde auch nachgewiesen, daß die respiratorische Acidose zumindest verstärkend auf die Ausbildung der Widerstandserhöhung in den Lungenarteriolen und damit auf die Entwicklung der pulmonalen Hypertonie wirkt (26,76,113).

Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung scheint kein Anhalt dafür zu bestehen, daß Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen ohne Cor pulmonale gegenüber Lungen- und Kreislaufgesunden differentes Verhalten beim Herzzeitvolumen, Schlagvolumen und bei der Herzfrequenz aufweisen. Es liegen Untersuchungen vor, die auf ein erhöhtes oder vermindertes Herzzeitvolumen bei Patienten mit diesen Erkrankungen hinweisen (57,63). Die Differenzen zu den in dieser Arbeit ermittelten Werten sind wohlmöglich in den verschiedenen untersuchten Stadien der pulmonalen Hypertonie zu suchen. Denkbar ist eine Hyperzirkulation als hämodynamische Kompensation einer ausgeprägten Hypoxie (96) oder eine Verminderung des Herzzeitvolumens bei erheblicher Einschränkung des pulmonalen Gefäßbettes in der Folge erstriktiver Atemwegserkrankungen (45).

Ein weiterer Faktor für die Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie ist eine Zunahme des Viskosität (9). Im Experiment steigt auch der Pulmonalarteriendruck mit deren Zunahme an (85), doch kommt dieser Faktor erst bei einem über 55 % erhöhten Hämatokrit durch Vergrößerung des Flußwiderstandes zum Tragen (54). Er kann also bei den hier untersuchten Patienten nicht bedeutsam werden, da keiner von ihnen einen Hämatokrit über 50 % aufwies.

Da bei den Gruppen mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen gegenüber der Kontrollgruppe auch die Parameter der arteriolären Widerstandserhöhung, der PAR und

die Differenz zwischen diastolischem Pulmonalarteriendruck und Pulmonalkapillardruck, wesentlich größer waren, erscheint die Vermutung, daß nur die intrathorakale Druckerhöhung auf Grund der Bronchialobstruktion für die pulmonalarterielle Druckerhöhung verantwortlich sei (58), eher unwahrscheinlich.

Bei den Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung zeigte sich im Gegensatz zu den lungengesunden Kontrollpersonen eine signifikante und besonders unter Belastung deutliche Erhöhung des rechtsatrialen Druckes bzw. des rechtsventrikulären Füllungsdruckes. Die gute Korrelation dieses Druckes zur Höhe des mittleren Pulmonalarteriendruckes zeigt, daß der erhöhte enddiastolische rechtsventrikuläre Druck bei pulmonaler Hypertonie eine Folge der verstärkten Nachbelastung des rechten Ventrikels ist. Der aus allen Patienten gemittelte rechtsatriale Druck liegt größenmäßig an der obersten Normgrenze unter Belastung und weist bereits auf eine beginnende Dekompensation des rechten Ventrikels bei Belastung hin.

Auch der gemittelte Pulmonalkapillardruck war bei der Patientengruppe in Ruhe und bei Belastung höher als bei der Kontrollgruppe, die Mittelwerte liegen jedoch deutlich unterhalb der oberen Normgrenzen. Einerseits war ja eines der Auswahlkriterien für die Zugehörigkeit in die hier verglichenen Gruppen A und B ein normaler, d.h. ein nicht über eine sicher als pathologisch zu wertende Grenze erhöhter Pulmonalkapillardruck. Andererseits war es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, anhand weitergehender Untersuchungen Zahl und Grad vorwiegend das linke Herz betreffender und zum Anstieg des linksventrikulären Füllungsdruckes führender Krankheiten genau zu ermitteln. Die hier für die Funktion des linken Ventri-

kels gefundenen Ergebnisse sind also auf der einen Seite erheblichen Zufallsschwankungen unterworfen, können aber auf der anderen Seite wegen der willkürlichen Begrenzung bei der Patientenauswahl eine mögliche Erhöhung des Pulmonalkapillardruckes als Folge der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung nicht exakt wiedergeben.

LOCKHARD et al (76) und BURROWS et al (20) konnten mit Simultanmessungen im linken Ventrikel und im pulmonalen Kapillargebiet nachweisen, daß auch bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen der mittlere Pulmonalkapillardruck dem mittleren diastolischen Druck im linken Ventrikel weitgehend entspricht und somit ein guter Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion ist (95).

Eine linksventrikuläre Funktionsstörung als Folge einer chronischen Lungenerkrankung war Gegenstand heftiger Diskussionen. Von mehreren Untersuchern wurde sie bestritten (9,76,102) oder als Ausdruck einer klinisch noch nicht in Erscheinung getretenen Herzerkrankung gedeutet. Auch ein gegenüber den jeweiligen Vergleichsgruppen höheres Alter der untersuchten Patienten mit Lungenerkrankungen wurde als Ursache für den gefundenen höheren Pulmonalkapillardruck angeführt (41), bei der vorliegenden Untersuchung waren jedoch Patienten und lungengesunde Kontrollpersonen im Mittel nahezu gleich alt.

Mehrfach wurde jedoch auch nach Ausschluß einer primär das linke Herz betreffenden Erkrankung eine linksventrikuläre Funktionsstörung im Rahmen einer obstruktiven Atemwegserkrankung beschrieben (3,61). Zum Teil durch experimentelle Befunde belegt (81), wurden in der Mehrzahl der Fälle Hypoxie, Hyperkapnie und respiratorische Acidose für eine Compliance-Änderung des linken Ventri-

kels und somit für eine Erhöhung enddiastolischen linksventrikulären Druckes verantwortlich gemacht (26,60,90, 122). Die in diesen Arbeiten teilweise gefundenen Korrelationen zwischen Blutgaswerten und dem mittleren Pulmonalkapillardruck (3,62) konnten nach den Ergebnissen dieser Untersuchung nicht bestätigt werden, wohl auch deswegen, weil durchwegs leichtere Formen der Lungenerkrankung bei den herangezogenen Patienten vorlagen. Somit kann eine befriedigende Erklärung für die gefundene relative Erhöhung des linksventrikulären Funktionsparameter bei den Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen nicht gegeben werden.

IV.b) Nitratwirkung auf die Hämodynamik bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Aufgabe des zweiten Teils dieser Arbeit war es, die Wirkung von Nitraten auf die Hämodynamik besonders im kleinen Kreislauf zu untersuchen. Da unter gleichen Bedingungen Isosorbid-Dinitrat und Glycerotrinitrat ("Nitroglycerin") geprüft werden sollten, wurden beide Medikamente sublingual verabreicht, und mit der Kontrollmessung zehn Minuten nach Applikation begonnen. Der Gipfel der Glycerotrinitratwirkung liegt bei ca. 10 Minuten (123), der der Isosorbid-Dinitratwirkung bei 15 Minuten nach sublingualer Gabe (23). Unterschiedliche Wirkungsweisen bestanden zwischen beiden Pharmaka nicht, die ermittelten hämodynamischen Änderungen waren gleichsinnig.

Die Wirkung von 5 mg Isosorbid-Dinitrat auf die Drücke im kleinen Kreislauf war in Ruhe kleiner, bei Belastung größer als die von 0,8 mg Glycerotrinitrat. Die zeitliche Differenz der Wirkungsmaxima kann hier eventuell zum Tragen gekommen sein, denn bei Belastung hatte Isosorbid-Dinitrat den maximalen Wirkungszeitpunkt gerade erreicht, während er für Glycerotrinitrat bereits um einige Minuten überschritten war. Da jedoch, wie erwähnt, die Wirkung beider Substanzen gleichsinnig ist, (8,123), wurden alle Versuche rechnerisch zu einer Gruppe zusammengefaßt und auch gemeinsam diskutiert.

Hämodynamische Untersuchungen über die Wirkung von Nitraten auf den kleinen Kreislauf wurden fast ausschließlich bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung unternommen. Nur vereinzelt wurde auch die Wirkung dieser Substanzen auf die Hämodynamik von Patienten mit aktiver pulmonaler Hypertonie untersucht (6,52,87).

BEHRENBECK et al (7,5) und BEGENAT et al (4) konnten eine Reduktion des pulmonalarteriolären Widerstandes anhand ihrer Untersuchungen feststellen. Auch bei den hier untersuchten Patienten mit pulmonaler Hypertonie kam es im Mittel zu einer Abnahme des Widerstandes der Lungenarteriolen und des Druckgradienten zwischen der Pulmonalarterie diastolisch und dem Pulmonalkapillargebiet. Diese Abnahme war jedoch statistisch nicht signifikant und kann allein nicht die deutliche, statistisch signifikante Reduktion des Pulmonalarterienmitteldruckes erklären.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Fällen nahm nach Nitratgabe in Ruhe der mittlere Pulmonalarteriendruck um 28,3 %, bei Belastung um 23,2 % gegenüber der ersten Messung ab. Dieser Befund wird auch von anderen Untersuchern im Wesentlichen bestätigt (52,97, 111).

Neben dem offensichtlich nicht ausgeprägten Effekt der Nitrate auf den pulmonalvaskulären Widerstand sind bei der Senkung des Pulmonalarteriendruckes zwei Wirkungsmechanismen denkbar. Einmal könnte eine Reduktion des Fördervolumens des rechten Ventrikels die Amplitude und damit den Mitteldruck in der Pulmonalarterie senken. Zum zweiten könnte die Verminderung des linksatrialen Druckes und damit des Pulmonalkapillardruckes für die Senkung des pulmonalarteriellen Mitteldruckes verantwortlich sein. Eine Kombination aller drei Mechanismen ist denkbar.

Nach den vorliegenden Ergebnissen und auch nach denen mehrerer Untersuchungen mit Nitraten bei Patienten mit Angina pectoris oder Linksherzinsuffizienz (40,65,97) kommt es auch zu einer erheblichen Senkung des mittleren diastolischen Druckes im linken Ventrikel und damit auch des Pulmonalkapillardruckes. Unter Belastung ließ sich ein Abfall um 36,1 %, in Ruhe um 53,7 % bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten ermitteln. Neben der Reduktion der Vorbelastung wird auch beim linken Ventrikel eine Abnahme der Nachbelastung angenommen, die gemeinsam zur Arbeitsentlastung beitragen sollen und somit letztlich den anti-anginösen Effekt der Nitrate bewirken. FRANCIOSA et al (40) und KREUZER (70) beschreiben eine Abnahme der Ventrikelwandspannung, des enddiastolischen Volumens und Druckes, wofür eventuell auch eine direkte myokardiale Nitratwirkung verantwortlich sein könnte. Berichtet wurde auch über eine Kontraktilitätssteigerung des linken Ventrikels unter Nitraten (65). Dafür könnten aber auch sekundäre beta-adrenerge Mechanismen verantwortlich sein (75).

Eine Ursache für die nitratbedingte Verminderung der linksventrikulären Nachbelastung dürfte auch die Senkung des arteriellen Blutdruckes sein (18,40,50,115,123),

die sich auch mit direkten arteriellen Blutdruckmessungen (48,124) und mit Hilfe von Ultraschall-Flußmessungen in der Peripherie nachweisen läßt (11). Bei den Messungen für diese Arbeit ließ sich eine statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdruckes in Ruhe und des diastolischen Blutdruckes bei Belastung nachweisen. Eine Tendenz zur Blutdrucksenkung zeigte sich jedoch auch an den anderen Mittelwerten, wobei auf die Schwierigkeiten unblutiger Messungen besonders bei körperlicher Belastung hingewiesen werden muß.

Auch eine Reduktion der Vorbelastung des rechten und damit auch des linken Ventrikels ist aus den vorliegenden Untersuchungen nachweisbar. Es kam bei den Patienten im Mittel zu einer Senkung des Herzzeitvolumens in Ruhe um 9,3 % und bei Belastung um 4,6 %. Das Schlagvolumen war nach Nitratgabe um 22,6 % reduziert, die Herzfrequenz stieg wohl reflektorisch um 13 % an. Unter submaximaler Ausbelastung kommt es kaum noch zu einer Steigerung der Frequenz (1,1 %). Das Schlagvolumen wurde bei dieser Belastung nur noch um 8,3 % gesenkt gegenüber der Kontrollmessung vor Nitratgabe. Möglicherweise wird durch den adrenergen Antrieb während des Arbeitsversuchs das Ausmaß der Ruheveränderungen zum Teil wieder aufgehoben.

Auch bei anderen Untersuchern fand sich - meist allerdings nur unter Ruhebedingungen gemessen - eine deutliche Verminderung des Herzzeitvolumens durch Nitrate (111,123,124,125). Eine Abnahme der venösen Wandspannung und damit eine größere Venenfüllung bedingen ein venöses "pooling" des Blutes (48,100,119), das sich auch plethysmographisch nachweisen läßt (11). Von anderen Untersuchern wurde nach Nitratgabe kein Abfall (18,115) oder sogar ein Anstieg (48) des Herzzeitvolumens gefun-

den. Hierfür könnte als Erklärung dienen, daß es sich bei diesen Untersuchungen um Patienten mit koronarer Herzerkrankung und mit stark erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken während Angina pectoris gehandelt hat, bei denen das Herzzeitvolumen bereits vor Nitratgabe vermindert war (111).

IV.c) Bedeutung des Rechtsherzkatheters in der Diagnostik des latenten Cor pulmonale und die Möglichkeiten der Nitrattherapie

Die Prognose des chronischen Cor pulmonale wird nach klinischer Diagnose - also im Stadium II - im allgemeinen als wenig günstig beurteilt. So gibt FRUHMANN (42) an, daß 28 % der Patienten zwei Jahre nach der Diagnosestellung nicht überleben. SCHMUTZLER und NÄGELE (101) gaben sogar für Patienten mit rezidivierenden Thromboembolien und Cor pulmonale an, daß 65 % in den der Diagnosestellung folgenden beiden Jahren versterben. Nach der ersten Rechtsherzdekompensation wird die mittlere Überlebenschance mit 1,7 bis 3,8 Jahren angegeben (42, 82), nach SCHAEDE (99) haben 37 % der Patienten Aussicht, die folgenden zwei Jahre zu überleben. Nach BISHOP (9) beträgt die Mortalität im Zeitraum von vier Jahren nach der ersten Rechtsherzdekompensation 73 %. Eine möglichst frühe Diagnosestellung scheint somit erforderlich zu sein, um die Patienten frühzeitig einer effektiven Therapie zuzuführen.

Bei den Untersuchungen an den 34 Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung ohne die klinischen Zeichen einer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz (Gruppe A) fiel nun ins Auge, daß eine erhebliche Differenz bestand zwischen der Zahl der Patienten, die schon in Ruhe erhöhte Pulmonalarteriendrücke aufwiesen (12 Patienten, 35 %), und der Zahl derer, die unter Belastungsbedingungen pathologische Drücke entwickelten (27 Patienten, 79 %). In gleicher Weise zeigten nur fünf Patienten (18 %) in Ruhe, aber unter Belastung 15 (44 %) bereits erhöhte Druckwerte im rechten Vorhof. Das heißt also, daß bei 15 von 34 Patienten oder bei 44 % ein über die Norm erhöhter Pulmonalarteriendruck ohne Belastungsuntersuchung nicht erkannt worden wäre. Der Befund unterstreicht also die wesentliche Bedeutung einer Belastung im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung zur Diagnostik eines Cor pulmonale.

Bei den hier untersuchten Patienten zeigte keiner aus der klinischen Untersuchung, aus dem Elektrokardiogramm oder der Röntgenuntersuchung des Thorax ableitbare sichere Hinweise auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie oder einer Rechtsherzhypertrophie. Sichere Zeichen im Elektrokardiogramm sind auch erst bei erheblicher Zunahme der rechtsventrikulären Muskelmasse (ca. 60 g) zu erwarten (88,106). Röntgenologisch können ebenfalls nur ausgeprägtere pulmonalarterielle Druckerhöhungen erfaßt werden (63,106), und auch anhand klinischer Untersuchungen bestehen wenig Möglichkeiten, diese latente Form des Cor pulmonale zu diagnostizieren.

In neuerer Zeit wurden nichtinvasive Techniken auf ihre Möglichkeiten hin untersucht, klinisch noch nicht erfaßbare pulmonale Hypertonien zu erkennen. Die Echokardiographie (13,94) und auch die moderne Vektorkar-

diographie (37) werden eventuell für die Diagnostik des latenten Cor pulmonale an Bedeutung gewinnen, wenn die Methoden weiter verbessert werden und wenn sich eine gute Übereinstimmung zu den direkt gemessenen hämodynamischen Werten zeigen sollte.

Derzeit scheint jedoch - worauf mehrere Autoren hingewiesen haben (25,33,106,120) - eine Rechtsherzkatheteruntersuchung in Ruhe und in Verbindung mit einem Arbeitsversuch nach wie vor die beste Möglichkeit zu sein, ein latentes Cor pulmonale zu erkennen und der Behandlung zuzuführen.

Neben den anfangs erwähnten therapeutischen Möglichkeiten dürfte auch den Nitraten eine Rolle zukommen, wenn sich die im Akutversuch nachweisbare Senkung des Pulmonalarteriendruckes auch bei einer Langzeittherapie fortsetzen läßt. Entscheidende Bedeutung für die Entlastung des rechten Ventrikels hat die Verminderung der Nachbelastung, wenn sich offenbar auch der auslösende beziehungsweise ursächliche Mechanismus für die Entstehung der pulmonalen Hypertonie, die arterioläre Widerstandserhöhung in der Lunge, kaum beeinflussen läßt. Möglicherweise könnten höhere Nitratdosen akut auch hier andere Ergebnisse zeigen.

Die im Rahmen dieser Arbeit gemachten Untersuchungen mit Isosorbid-Dinitrat in Retardform bei sechs Patienten zeigen statistisch kein signifikantes Ergebnis. Da bei einzelnen Patienten Schwere und Therapie der Grunderkrankung zwischen Erst- und Zweituntersuchung stark wechselte, war die Zahl der Fälle zu klein beziehungsweise die Streuung der Ergebnisse zu groß. Im Mittel waren die Drücke im kleinen Kreislauf und vor allem in der Pulmonalarterie niedriger als bei der Erstuntersuchung. Den Nachweis einer Drucksenkung in der Pulmonal-

arterie und damit einer Entlastung des rechten Ventrikels auch bei Dauerbehandlung mit Isosorbid-Dinitrat müßte eine Untersuchung an einem größeren Kollektiv und mit höheren Dosen als bei dieser Untersuchung erbringen, bei der bewußt noch eine niedrigere Dosierung gewählt wurde.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil der Arbeit wurden 34 Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung mit dem Rechtsherz-Einschwemmkatheterverfahren in Ruhe und submaximaler Ausbelastung untersucht. Diese zeigten weder klinisch noch elektrokardiographisch oder röntgenologisch sichere Hinweise auf eine Rechtsherzhypertrophie, eine Rechts- oder Linksherzinsuffizienz oder eine pulmonalvaskuläre Widerstandserhöhung mit Druckanstieg in der Pulmonalarterie. Die Diagnose der obstruktiven Atemwegserkrankung wurde aus Anamnese, klinischem Befund und Röntgenbild des Thorax sowie aus den Ergebnissen der Lungenfunktionsuntersuchungen gestellt. Im Vergleich zu 15 herz- und lungengesunden Personen fanden sich im Mittel sowohl in Ruhe als auch unter Ergometerbelastung signifikant höhere Drücke im rechten Vorhof, in der Pulmonalarterie und im Pulmonalkapillarbereich. Keine signifikanten Differenzen fanden sich beim Herzzeitvolumen, beim Schlagvolumen und bei der Herzfrequenz. Auch der Gradient zwischen diastolischem Pulmonalarteriendruck und mittlerem Pulmonalkapillardruck sowie der pulmonalarterioläre Widerstand waren deutlich höher bei den Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung. Der mittlere Pulmonalarteriendruck lag bei 12 von 34 Patienten (35 %) in Ruhe und bei 27 von 34 Patienten (79 %) während Belastung oberhalb der Normgrenzen. Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung auch mit einem Belastungsversuch zur Früherkennung eines latenten Cor pulmonale.

Weitere zehn Patienten wurden nach denselben Methoden untersucht, bei denen die obstruktive Atemwegserkrankung

deutlichen Anfallscharakter zeigte. Die Drücke im kleinen Kreislauf waren weniger hoch als bei den ersten 34 Patienten, doch fanden sich eine relative Hyperzirkulation und eine geringere Arbeitstoleranz bei diesen Patienten.

Bei zehn weiteren untersuchten Patienten bestand neben der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung eine linksventrikuläre Funktionsstörung, zum Teil als Folge einer arteriellen Hypertonie oder einer koronaren Herzerkrankung. Diese Gruppe zeigte die höchsten Drücke im kleinen Kreislauf und die höchsten Werte für den pulmonalarteriellen Widerstand.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden 34 Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Glycerotrinitrat oder Isosorbid-Dinitrat sublingual behandelt und nach zehn beziehungsweise 15 Minuten einer zweiten hämodynamischen Untersuchung unter den gleichen Bedingungen wie bei der ersten Messung unterzogen. Hierbei kam es zur statistisch signifikanten Abnahme des Pulmonalarteriendruckes, des rechtsatrialen Druckes, des Pulmonalkapillardruckes, des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens, während die Abnahme des pulmonalarteriolären Widerstandes und des Gradienten zwischen diastolischem Pulmonalarteriendruck und mittlerem Pulmonalkapillardruck nicht signifikant war. Auch der unblutig gemessene arterielle Blutdruck wurde unter Nitratwirkung systolisch in Ruhe und diastolisch unter Belastung signifikant reduziert, die Drucksenkung systolisch bei Belastung und diastolisch in Ruhe war nicht signifikant.

Prinzipielle Unterschiede in der Wirkung von Glycerotrinitrat und Isosorbid-Dinitrat ließen sich nicht feststellen. Im Wesentlichen dürfte die beobachtete Reduktion der Drücke und des Herzzeitvolumens auf einer Verminderung

der Vor- und Nachbelastung beider Ventrikel infolge venöser und möglicherweise auch arterieller Gefäßtonusminderung beruhen.

Bei sechs Patienten wurde die Untersuchung nach durchschnittlich sieben Wochen, während derer sie Isosorbid-Dinitrat in Retardform eingenommen hatten, erneut durchgeführt. Die Drücke im Mittel waren weiterhin reduziert, doch waren die Veränderungen statistisch nicht signifikant. Eine Aussage über Möglichkeiten der Behandlung von pulmonaler Hypertonie über längere Zeit mit Nitraten ist somit nicht möglich.

VI. TABELLEN, ABKÜRZUNGEN

In den Tabellen und Abbildungen verwendete Abkürzungen

a) Hämodynamische Größen, Lungenfunktionsparameter

PAPs	= systolischer Pulmonalarteriendruck	(mmHg)
PAPd	= diastolischer Pulmonalarteriendruck	(mmHg)
PAPm	= mittlerer Pulmonalarteriendruck	(mmHg)
PCPm	= mittlerer Pulmonalkapillardruck	(mmHg)
RAPm	= mittlerer rechtsatrialer Druck	(mmHg)
BAPs	= systolischer Brachialarteriendruck	(mmHg)
BAPd	= diastolischer Brachialarteriendruck	(mmHg)
HZV	= Herzzeitvolumen	(l/min)
SV	= Schlagvolumen	(ml)
HF	= Herzfrequenz	(min^{-1})
PAR	= pulmonalarteriolärer Widerstand	(mmHg x min x 1^{-1})
pO_2	= Sauerstoffpartialdruck	(mmHg)
pCO_2	= Kohlendioxydpartialdruck	(mmHg)
R_{in}	= Atemwegswiderstand inspiratorisch	(cmH_2O/1/sek)
R_{ex}	= Atemwegswiderstand exspiratorisch	(cmH_2O/1/sek)
TGV	= thorakales Gasvolumen	(ml)

b) Sonstige Abkürzungen

Antihyp.	=	Antihypertonika
Antidiab.	=	Antidiabetika
ß-Stim.	=	Beta-Sympatikomimetika
Bel.	=	Belastung
Ca.	=	Carcinom
COA	=	chronisch obstruktive Atemwegserkrankung

VI. TABELLEN, ABKÜRZUNGEN

b) Sonstige Abkürzungen (Fortsetzung)

Cort.	=	Cortikoide
Diab. mell.	=	Diabetes mellitus
Digit.	=	Digitalis
Gesch.	=	Geschlecht
Hyp.	=	Hypertonie
J.	=	Jahre
KHK	=	koronare Herzkrankheit
Klin.	=	klinisch, Klinik
M	=	männlicher Patient
Medik.	=	Medikamente, Medikation
N.	=	Nitrat
vor N.	=	vor Nitratgabe
nach N.	=	nach Nitratgabe
Nr.	=	laufende Nummer
n.s.	=	nicht signifikant
p	=	Irrtumswahrscheinlichkeit
Pat.	=	Patient
Rechtsbel.	=	Rechtsherzbelastung
Rö.	=	Röntgen, Röntgenbild
Ru.	=	Ruhe, Ruhemeßwerte
SD	=	Standardabweichung
Theo.	=	Theophyllin, theophyllinartiges Medikament
Uricosur.	=	Uricosurikum
W	=	weiblicher Patient
Z.n. Herz-IF	=	Zustand nach Herzinfarkt
Z.n. LE	=	Zustand nach Lungenembolie

Tabelle I: Gruppe A

Nr.	Pat.	Gesch.	Alter (J.)	Erkrankungen (außer COA)	Medik.	Lungenfunktion: Rinsp.	Rexsp.	TGV	Blutgase: pO_2 Ru	Bel	pCO_2 Ru	Bel	Rauch-gewohn-heiten	Hinweis auf Rechtsbel.
1	B.F.	M	69	-	Digit.	5,3	5,7	3300	74	-	37	-	1	EKG
2	E.J.	M	46	-	Digit.	3,4	4,5	3200	66	-	41	-	3	-
3	F.G.	M	37	Hepatopathie	-	2,7	3,3	1900	65	54	42	41	3	-
4	F.J.	M	52	Diabetes mell.	Digit.	8,3	9,3	4400	52	37	54	56	2	EKG
5	G.J.	M	70	Diabetes mell.	Digit.	8,6	8,9	3700	51	-	47	-	0	-
6	G.K.	M	69	-	-	2,5	3,1	1600	64	56	42	44	0	-
7	H.F.	M	47	-	-	6,0	7,9	2100	74	-	35	-	2	-
8	H.M.	M	65	-	Digit.	4,0	4,0	2800	68	56	41	-	0	-
9	H.E.	W	63	-	-	3,0	4,3	1700	78	-	39	-	0	-
10	I.N.	M	47	-	-	4,4	5,3	2700	62	75	59	41	3	-
11	K.K.	M	61	Z.n.Herz-IF	-	2,4	2,4	3900	-	-	-	-	3	EKG
12	K.A.	M	42	-	-	3,3	4,4	2700	79	83	40	45	2	EKG
13	K.J.	M	62	Hyperuricäm.	-	8,4	8,7	5000	63	72	34	35	0	EKG
14	L.T.	M	53	-	-	3,3	3,5	4300	-	-	-	-	2	-
15	L.C.	M	49	-	-	1,8	2,2	2000	68	81	48	45	3	EKG
16	M.A.	M	60	Diabetes mell.	Antidiab.	5,0	5,1	2500	46	50	42	45	3	-
17	M.G.	M	50	-	Digit.	2,4	3,3	2900	63	-	34	-	3	EKG
18	N.W.	M	55	Z.n.Herz-IF	-	2,0	2,5	3100	-	-	-	-	3	-
19	N.M.	W	38	-	-	2,7	3,2	1600	57	49	-	-	0	-
20	Ö.W.	M	64	-	-	8,6	8,6	4600	67	59	38	33	0	EKG
21	P.E.	M	48	-	-	1,6	1,6	2200	66	68	33	39	0	-
22	P.R.	M	42	Hyperuricäm.	Uricosur.	1,2	1,8	2000	-	-	-	-	1	-
23	R.A.	M	77	-	Digit.	7,3	8,4	4300	74	60	45	54	1	EKG
24	R.F.	M	66	Z.n.Herz-IF	-	3,5	5,4	2800	-	-	-	-	3	-
25	R.G.	M	44	-	-	1,9	2,2	2800	65	-	36	-	3	-
26	S.M.	M	48	Magen-Ca	-	3,9	4,2	2400	70	73	38	29	3	EKG
27	S.P.	M	62	-	-	8,5	9,3	4300	58	-	39	-	2	EKG
28	S.J.	M	71	Diabetes mell.	Antidiab.	6,8	8,4	4400	55	-	42	-	2	EKG
29	S.A.	M	41	-	-	1,1	1,5	2300	-	-	-	-	3	-
30	V.S.	M	50	-	-	4,6	7,5	2000	-	-	-	-	3	-
31	W.W.	M	44	Lab. Hypert.	Digit.	4,0	4,6	2900	58	73	37	35	3	-
32	W.F.	M	50	-	Digit.	6,9	8,6	3100	72	-	27	-	2	EKG
33	W.M.	M	55	-	Digit.	6,2	7,9	2700	65	74	37	32	2	-
34	W.H.	M	38	-	-	2,5	2,9	3000	-	-	-	-	3	EKG

Tabelle I : Gruppe A (Fortsetzung)

Nr.	PAP s/d		PAPm		PCPm		RAPm		HZV		SV		HF		PAR		Belastung	
	Ru.	Bel.	Ru.	Bel.	Ru.	Bel.	Ru.	Bel.	Ru.	Bel.	Ru.	Bel.	Ru.	Bel.	Ru.	Bel.	Min.	Watt
1	24/13	95/20	20	24	9	12	2,7	5,7	8,2	9,3	117	103	70	78	1,34	1,29	7	0
2	25/17	36/24	21	30	5	12	4,5	6,0	5,6	9,2	40	85	90	115	2,85	2,29	9	40
3	23/13	42/23	17	33	10	16	6,2	9,5	7,0	14,0	107	110	66	128	0,99	1,14	6	90
4	41/23	70/40	30	52	8	20	5,3	10,7	6,4	8,9	73	86	88	103	3,42	3,95	8	20
5	29/16	52/31	19	36	10	14	3,7	10,7	7,5	14,1	79	128	95	120	1,2	1,49	7	20
6	18/ 8	46/27	10	33	3	20	1,3	11,2	3,7	8,7	45	70	82	130	1,91	1,60	6	60
7	26/13	36/20	18	28	9	10	4,5	4,5	7,1	12,6	90	79	79	166	1,26	1,59	6	100
8	27/14	44/20	15	31	8	18	2,5	5,7	5,0	7,2	96	90	56	80	1,39	1,89	7	30
9	35/14	59/23	23	38	9	13	5,0	9,0	4,5	7,3	83	86	54	87	3,11	3,45	6	10
10	29/17	41/20	21	32	8	14	6,3	8,5	10,7	15,7	119	130	90	122	1,20	1,20	7	100
11	19/ 8	50/23	12	32	5	18	1,2	7,3	4,6	10,5	62	84	74	124	1,53	1,31	9	60
12	13/ 5	32/12	7	19	2	4	0,7	3,5	5,0	13,0	56	100	89	130	1,01	1,00	6	100
13	27/12	68/35	18	52	5	20	1,3	11,5	5,6	12,8	93	134	60	100	2,33	2,35	7	80
14	24/11	43/23	16	32	9	17	1,8	6,5	6,7	13,7	95	101	95	101	1,05	1,09	6	80
15	24/13	40/20	17	28	9	12	3,0	3,7	5,5	13,6	74	100	74	138	1,47	1,10	7	100
16	24/11	49/21	17	33	6	14	2,5	8,8	4,5	11,0	75	107	75	107	1,55	1,73	7	100
17	36/15	61/29	22	45	6	14	5,9	9,8	7,6	12,3	119	130	64	92	2,10	2,51	6	50
18	25/12	53/33	16	39	5	18	1,8	8,8	5,7	10,5	76	88	76	88	1,92	2,19	8	80
19	23/ 8	36/20	16	27	2	5	0,7	2,0	5,5	7,8	66	52	66	52	2,54	1,90	7	60
20	29/ 9	63/25	20	43	8	14	3,0	9,5	3,8	7,8	63	76	63	76	3,16	3,20	7	80
21	20/ 9	48/21	13	34	6	14	1,0	3,5	5,5	12,2	102	106	54	124	1,27	1,64	9	90
22	24/ 9	51/20	16	32	7	13	3,3	3,7	5,5	13,7	80	106	68	131	1,65	1,39	7	110
23	28/14	58/30	18	40	5	20	3,7	12,0	7,0	10,8	68	92	103	117	1,86	2,14	6	30
24	30/15	55/31	20	43	8	20	2,5	10,5	7,0	15,0	94	132	75	114	1,70	1,47	5	50
25	18/ 8	31/13	12	20	5	11	2,2	3,3	6,4	14,0	69	107	92	134	1,09	0,86	8	90
26	29/14	57/24	23	40	8	13	5,0	10,0	5,3	13,3	57	104	92	129	2,85	1,95	6	90
27	30/14	51/27	19	32	9	15	7,5	13,8	5,3	6,3	80	77	65	84	1,92	2,34	9	10
28	45/20	80/34	31	53	9	18	3,7	9,8	5,0	7,1	62	67	80	105	4,42	4,53	4	10
29	29/15	42/20	20	30	8	10	2,5	4,0	6,8	11,9	78	92	87	135	1,76	1,60	11	100
30	28/11	78/32	17	48	7	19	3,7	12,5	5,3	13,5	72	117	73	115	1,89	2,41	6	70
31	22/12	43/27	18	35	7	14	3,7	5,0	5,6	14,2	73	120	76	123	1,97	1,48	6	90
32	13/11	43/18	14	27	8	15	3,3	7,8	5,5	8,6	77	86	71	100	1,10	1,40	6	70
33	27/17	63/28	21	40	7	18	4,3	9,0	5,6	10,5	75	96	75	110	2,49	2,09	6	50
34	20/10	47/25	13	40	5	15	2,2	8,8	7,9	17,9	113	132	60	135	1,02	1,11	7	150

Tabelle II: Gruppe B

Nr.	Pat.	Geschl.	Alter (J.)	Erkrankungen	Medik.	Lungenfunktion $R_{in.}$	$R_{ex.}$	TGV	Blutgase pO_2 Ru.	Bel.	pCO_2 Ru.	Bel.	Rauch-gewohn-heiten	Belastung Min.	Watt
1	B.E.	M	55	--	--	-	-	-	-	-	-	-	1	7	50
2	B.K.	M	46	--	--	-	-	-	-	-	-	-	0	8	40
3	B.A.	M	45	--	--	2,1	2,6	2400	-	-	-	-	2	6	130
4	B.D.	W	46	Diab.mell.	Antidiab.	-	-	-	-	-	-	-	0	7	60
5	D.W.	M	51	Z.n.Herz-IF	--	2,0	1,5	2700	-	-	-	-	2	6	30
6	D.T.	W	53	--	--	-	-	-	-	-	-	-	0	6	70
7	H.A.	M	44	--	--	-	-	-	69	-	40	-	0	7	80
8	K.P.	M	53	--	--	-	-	-	-	-	-	-	0	7	100
9	L.L.	M	61	Hepatopathie	--	1,5	1,9	2500	71	70	36	39	0	10	90
10	O.R.	M	69	--	--	2,2	2,7	2300	-	-	-	-	0	6	50
11	S.A.	M	42	--	--	0,2	0,4	2100	-	-	-	-	0	8	120
12	U.J.	M	53	Z.n.Pneumonie	Antibiotika	-	-	-	73	-	41	-	0	8	70
13	U.F.	M	67	Hyperurikämie	Urikosurikum	-	-	-	-	-	-	-	0	10	90
14	W.J.	M	60	Koronare Herzer.	--	-	-	-	-	-	-	-	1	11	30
15	Z.F.	M	54	--	--	-	-	-	77	36	-	-	1	6	100

Nr.	PAP s/d Ru.	Bel.	PAPm Ru.	Bel.	PCPm Ru.	Bel.	RAPm Ru.	Bel.	HZV Ru.	Bel.	SV Ru.	Bel.	HF Ru.	Bel.	PAR Ru.	Bel.
1	18/9	30/11	11	18	7	9	2,2	4,0	4,3	7,6	70	79	61	96	0,93	1,18
2	18/8	26/12	14	21	6	10	1,8	2,2	6,1	9,9	67	86	92	115	1,31	1,12
3	19/9	40/13	11	27	5	10	3,0	5,7	7,5	17,0	100	126	75	142	0,80	1,06
4	19/8	32/14	13	26	5	9	3,3	4,5	4,5	9,5	85	95	53	96	1,78	1,79
5	19/6	38/16	14	21	8	14	1,0	5,0	5,4	8,4	73	81	74	109	1,11	1,19
6	20/6	40/10	11	22	3	7	1,3	4,5	4,7	8,2	47	53	100	155	1,70	1,83
7	15/8	27/14	12	18	7	12	1,8	1,8	7,9	13,7	79	105	99	135	0,63	0,51
8	16/9	27/13	11	17	4	8	1,8	2,4	7,8	13,9	108	115	72	125	0,90	0,94
9	28/10	42/13	16	26	6	9	3,8	5,0	7,0	13,3	87	115	80	122	1,43	1,58
10	18/8	43/12	10	25	2	5	1,3	2,5	5,6	10,2	55	81	105	128	1,43	1,96
11	22/12	32/19	14	24	6	8	2,3	3,0	6,5	15,2	91	122	92	128	1,22	1,25
12	27/10	40/17	17	27	10	13	2,5	5,3	7,0	14,0	90	123	60	105	1,01	1,21
13	21/8	40/10	14	24	4	7	1,5	3,3	7,7	13,2	83	94	92	140	1,08	1,29
14	22/6	36/15	11	24	5	11	2,7	5,3	4,4	8,0	77	100	57	82	1,36	1,62
15	13/7	37/15	15	25	6	10	2,5	4,5	6,4	11,4	96	99	66	125	1,42	1,14

Tabelle III Gruppe C

Nr.	Pat.	Gesch.	Alter (J.)	Erkrankungen außer COA, Asthma bronchiale	Medikamente	Lungenfunktion $R_{in.}$	$R_{ex.}$	TGV	Blutgase pO_2 Ru.	Bel.	pCO_2 Ru.	Bel.	Rauchgewohnheiten	Rechtsbelast.-zeichen
1	B.J.	M	54	Hypertonie	B-Stim.,Theo.	1,6	1,7	3300	67	-	29	-	0	-
2	B.E.	M	46	Hypertonie	B-Stim.,Theo.	6,3	6,8	4700	64	-	29	-	0	-
3	B.L.	M	56	--	Cort.,Theo.	11,0	11,4	4300	49	-	44	-	0	-
4	B.A.	W	15	--	Cort.,Theo.	20,3	23,5	3000	52	-	28	-	0	-
5	H.M.	W	54	--	B-Stim.	5,1	5,7	3200	60	75	42	43	2	Klin.,EKG
6	K.R.	M	43	Hypertonie	Theo.	2,6	2,9	5000	-	-	-	-	0	EKG
7	L.H.	W	36	--	Cort.,B-Stim.,	2,3	2,4	2700	46	-	45	-	0	EKG
8	P.R.	M	43	--	B-Stim.,Theo.	7,0	9,9	4400	66	-	33	-	0	-
9	W.M.	W	60	--	Cort.,Theo.,B-St	7,1	7,9	2900	58	64	30	38	0	Klin.,EKG
10	V.B.	M	54	--	Digit.,Theo.,B-Stim	9,8	11,0	3300	63	72	42	44	0	Klin.

Nr.	PAPs/d Ru.	Bel.	PAPm Ru.	Bel.	PCPm Ru.	Bel.	RAPm Ru.	Bel.	HZV Ru.	Bel.	SV Ru.	Bel.	HF Ru.	Bel.	PAR Ru.	Bel.	Belast. Min.	Watt
1	16/9	46/22	12	32	4	18	2,8	6,0	6,6	16,1	94	119	70	135	1,21	0,81	5	100
2	17/9	46/22	11	17	4	5	2,0	1,0	7,0	17,0	73	141	95	134	1,0	0,65	13	70
3	31/11	44/19	16	22	4	8	0,8	3,3	5,5	8,1	57	72	97	114	2,17	1,86	7	30
4	20/10	32/18	14	24	7	12	3,1	3,0	6,8	14,6	76	115	90	130	1,03	0,75	6	50
5	24/12	32/15	18	26	11	11	5,0	3,7	5,7	11,2	72	89	79	158	1,24	1,17	7	60
6	22/14	42/23	16	28	8	12	4,5	9,5	6,7	15,3	115	170	58	90	1,20	1,04	6	70
7	18/7	32/17	10	20	3	9	1,0	3,7	7,4	15,7	74	100	100	155	0,81	0,57	8	70
8	25/10	53/22	16	37	6	10	3,3	4,3	6,0	16,6	99	162	60	112	1,68	1,63	7	70
9	25/10	40/10	16	28	5	9	2,5	6,3	6,4	9,3	72	84	89	107	1,71	1,84	7	30
10	22/6	65/30	14	48	4	22	1,0	8,0	7,3	15,6	92	124	80	128	1,36	1,67	7	70

Tabelle IV: Gruppe D

Nr.	Pat.	Geschl.	Alter (J.)	Erkrankungen (außer COA)	Medikation	Lungenfunktion Rin.	Rex.	TGV	Blutgase pO_2 Ru.	Bel.	pCO_2 Ru.	Bel.	Rauch-gewohn-heiten	Rechts-belast.-zeichen
1	A.K.	W	46	koronare Herzer.	--	4,7	7,0	2300	70	83	37	37	0	EKG
2	D.K.	M	51	--	--	4,6	5,7	2300	79	-	37	-	0	Rö.,EKG
3	D.A.	M	40	--	Digit.,Cort.	12,4	16,6	3600	28	-	54	-	1	Klin.,EKG,Rö.
4	H.H.	W	64	koronare Herzer.	--	5,7	8,9	2700	50	51	40	50	2	EKG
5	K.J.	M	54	Hypertonus	Digit.,Antihy.	6,1	8,5	2800	53	53	52	-	1	-
6	M.M.	W	67	Hypertonus	--	3,1	3,5	2600	64	67	34	40	0	-
7	P.J.	M	62	koronare Herzer.	--	8,4	9,7	3300	53	57	38	39	2	EKG
8	P.W.	M	71	Hypertonus	Antihy.,β-Stim.	8,0	11,9	4400	57	52	45	44	0	EKG,Klin.
9	S.W.	M	37	Hypertonus	Digit.,Antihy.	4,9	6,9	3700	-	-	-	-	1	-
10	V.G.	M	66	Z.n.Herz-IF	Digit.	4,7	4,7	6100	58	-	44	-	2	Klin.

Nr.	PAPs/d Ru.	Bel.	PAPm Ru.	Bel.	PCPm Ru.	Bel.	RAPm Ru.	Bel.	HZV Ru.	Bel.	SV Rm.	Bel.	PAR Ru.	Bel.	Belastung Min.	Watt	HF Ru.	Bel.
1	27/12	55/25	17	35	12	25	3,5	8,2	7,5	10,3	97	86	0,66	1,06	7	60	77	125
2	27/12	60/30	15	43	7	22	3,5	8,8	5,8	13,2	77	100	1,38	1,59	6	110	75	146
3	112/60	135/76	80	94	13	20	14,0	30,0	6,7	6,7	54	48	10,04	11,24	6	20	92	115
4	22/13	72/35	16	53	3	25	1,0	9,5	5,5	11,2	58	85	2,36	2,52	6	40	95	132
5	37/21	95/50	25	70	14	35	7,0	17,0	6,3	13,4	91	117	1,74	2,25	6	110	69	103
6	23/7	70/28	13	44	4	22	0,7	7,5	3,3	9,2	60	100	2,73	2,06	7	50	54	92
7	33/14	63/35	23	50	12	28	6,3	7,5	4,8	7,1	78	88	2,31	2,99	6	20	61	105
8	60/25	115/63	50	80	23	30	4,0	14,0	6,9	7,9	69	65	3,91	6,37	8	20	100	120
9	33/15	60/40	20	47	6	26	4,5	13,2	6,5	14,8	85	121	2,10	1,22	6	100	76	124
10	27/10	73/35	18	50	7	33	2,5	10,0	4,9	8,9	101	94	2,23	1,91	6	50	53	101

Tabelle V Mittelwerte und Standardabweichungen (Gruppe A-D)

	n	Alter (J.)	Belastung Min.	Watt	Lungenfunktion Rin.	Rex.	Blutgase pO_2 Ru.	Bel.
Gruppe A	34	54,0 ±11,0	7,0 ±1,5	68 ±36	4,4 ±2,4	5,1 ±2,6	64,6 ±8,3	63,7 ±12,9
Gruppe B	15	53,3 ±8,2	7,5 ±1,6	74 ±31			(n=26)	(n=16)
p		n.s.	n.s.	n.s.				
Gruppe C	10	46,1 ±13,2	7,3 ±2,2	62 ±21	7,3 ±5,5	8,3 ±6,4		
Gruppe D	10	55,8 ±12,0	6,3 ±0,8	58 ±36	6,3 ±2,7	8,3 ±3,8		

	pCO_2 Ru.	Bel.	HZV Ruhe	Bel.	SV Ruhe	Bel.	HF Ruhe
Gruppe A	40,3 ±6,7	41,0 ±7,9	6,7 ±3,0	11,4 ±2,9	80,8 ±21,2	99,2 ±20,6	75,0 ±12,8
Gruppe B	- (n=25)	- (n=14)	6,2 ±1,3	11,6 ±3,0	80,4 ±16,7	98,3 ±20,3	78,6 ±17,3
p			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gruppe C	-	-	6,5 ±0,7	13,9 ±3,2	82,4 ±17,1	117,6 ±32,7	82,4 ±15,6
Gruppe D	-	-	5,8 ±1,2	10,3 ±2,8	77,0 ±16,6	90,4 ±22,0	75,2 ±16,6

	PAPsystolisch Ruhe	Bel.	PAPdiastolisch Ruhe	Bel.	PAPmittel Ruhe	Bel.
Gruppe A	26,0 ±6,7	50,1 ±12,5	12,7 ±3,7	24,7 ±6,2	17,9 ±4,9	35,3 ±8,5
Gruppe B	19,7 ±4,0	35,3 ±5,8	8,5 ±1,7	13,6 ±2,5	12,9 ±2,1	23,1 ±3,4
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Gruppe C	22,0 ±4,5	40,9 ±12,1	9,8 ±2,3	18,8 ±5,8	14,3 ±2,6	28,2 ±9,1
Gruppe D	40,1 ±27,5	79,8 ±26,7	18,9 ±15,4	41,7 ±16,5	27,7 ±21,2	56,5 ±18,7

	RAPmittel Ruhe	Belast.	PCPmittel Ruhe	Belast.	Differenz PAPdiast.-PCPm Ruhe	Belast.
Gruppe A	3,3 ±1,7	7,9 ±3,1	6,9 ±2,1	14,7 ±4,0	5,7 ±3,1	10,0 ±4,3
Gruppe B	2,2 ±0,8	3,9 ±1,3	5,6 ±2,0	9,5 ±2,4	2,9 ±1,9	4,1 ±2,4
p	<0,02	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Gruppe C	2,6 ±1,4	4,9 ±2,5	5,6 ±2,5	11,7 ±5,2	4,2 ±1,8	6,5 ±4,0
Gruppe D	4,7 ±3,8	12,6 ±6,9	10,1 ±6,0	26,6 ±4,9	8,8 ±13,8	15,1 ±17,1

	PAR Ruhe	Belastung	Herzfrequenz Ruhe	Belastung
Gruppe A	1,89 ±0,81	1,90 ±0,85	75,0 ±12,8	117,3 ±20,2
Gruppe B	1,21 ±0,33	1,31 ±0,38	78,6 ±17,3	120,2 ±19,8
p	<0,005	<0,02	n.s.	n.s.
Gruppe C	1,34 ±0,41	1,21 ±0,52	82,4 ±15,6	126,0 ±21,2
Gruppe D	2,95 ±2,63	3,18 ±3,21	75,2 ±16,6	116,3 ±16,4

Tabelle VI: Akute Nitratversuche, Einzelwerte

Nr.	Pat.	Gesch.	Alter (J.)	Gruppe	Erkrankung	Medikation	Lungenfunktion $R_{insp.}$	$R_{ex.}$	TGV	Blutgase pO_2 Ru.	Bel.	pCO_2 Ru.	Bel.
1	B.J.	M	54	C	Asthma br,Hypertonie	B-Stim.,Antihyp.	1,6	1,7	3300	67	-	29	-
2	E.H.	M	49	-	COA	-	2,5	3,9	2400	-	-	-	-
3	G.J.	M	70	A	COA,Diab.mell.	Digit.	8,6	8,9	3700	51	-	47	-
4	H.E.	W	63	A	COA	-	3,0	4,3	1700	78	-	39	-
5	S.A.	M	41	A	COA	-	1,1	1,5	2300	-	-	-	-
6	B.J.	M	54	-	Silikose,Hypert.	Digit.,B-Stim.	8,5	10,4	3000	62	-	41	-
7	B.E.	M	56	-	COA, V.a,KHK	Digit.	1,4	2,2	2300	-	-	-	-
8	D.K.	M	51	D	COA	-	4,6	5,7	2300	79	-	37	-
9	D.A.	M	40	D	COA	Digit.,Cortison	12,4	16,6	3600	46	46	48	47
10	E.I.	W	42	-	Z.n.LE, Rhythmusstö.	Ajmalin	1,4	1,4	2500	78	-	27	-
11	F.G.	M	37	A	COA,Hepatopathie	-	2,7	3,3	1900	65	54	59	55
12	F.J.	M	52	A	COA,Diab.mell.	Digit.	8,3	9,3	4400	52	37	54	56
13	H.F.	M	47	A	COA	-	6,0	7,9	2100	74	-	35	-
14	H.M.	M	65	A	COA	Digit.	4,0	4,0	2800	68	56	41	-
15	H.H.	W	64	D	COA, KHK	-	5,7	8,9	2500	50	51	40	50
16	K.W.	M	28	-	Hypertonie,COA	-	-	-	-	-	-	-	-
17	N.L.	M	51	-	Z.n.LE, V.a.KHK	-	1,4	1,7	2600	72	-	23	-
18	N.M.	W	38	A	COA	-	2,7	3,2	1600	57	49	-	-
19	Ö.W.	M	64	A	COA	-	8,6	8,6	4600	67	59	38	33
20	P.J.	M	62	D	COA, V.a.KHK	-	8,4	9,7	3300	53	57	38	39
21	P.E.	M	48	A	COA	-	1,6	1,6	2200	66	68	33	39
22	S.M.	M	48	A	COA, Magen-Ca	-	3,9	4,2	2400	70	73	38	29
23	T.H.	M	54	-	Silikose	Cortison	4,1	4,8	2600	64	63	63	63
24	W.W.	M	44	A	COA, lab. Hypert.	Digit.	4,0	4,6	2900	58	72	37	35
25	B.V.	W	54	C	Asthma br.,	Digit.,B-Stim.,Theo.	9,8	11,0	3300	63	72	42	44
26	B.M.	M	60	-	COA	B-Stim.	7,1	8,0	2600	65	70	36	37
27	H.H.	M	60	-	COA,Hypert.	-	2,5	3,1	2900	71	74	40	41
28	H.K.	M	47	-	Z.n.LE	Digit.,Heparin	2,6	2,9	3100	84	84	40	36
29	I.N.	M	47	A	COA	-	4,4	5,3	2700	62	75	59	41
30	K.J.	M	62	-	COA,Hypert.,Emphys.	Digit.,B-Stim.	8,4	8,7	5000	63	72	34	35
31	P.L.	M	43	-	COA	-	3,3	3,6	2200	92	96	41	37
32	P.J.	M	63	-	COA,Hypert,Emphysem	Antihypertensiva	5,6	6,8	4400	66	72	43	45
33	R.H.	M	53	-	Morbus Boeck	-	1,4	1,9	1900	67	86	37	40
34	W.W.	M	67	-	COA, Hypert.	Antihyp.,B-Stim.	3,2	4,4	2400	68	68	37	37

Tabelle VI: Akute Nitratversuche, Einzelwerte (Fortsetzung)

Nr.	behandelt mit	PAPs/d Ru. vor N.	PAPs/d Ru. nach N.	PAPs/d Bel. vor N.	PAPs/d Bel. nach N.	PAPm Ru. vor	PAPm Ru. nach	PAPm Bel. vor	PAPm Bel. nach	PCPm Ru. vor	PCPm Ru. nach	PCPm Bel. vor	PCPm Bel. nach	RAPm Ru. vor	RAPm Ru. nach	RAPm Bel. vor	RAPm Bel. nach	HF Ru. vor	HF Ru. nach
1	0,4mg GTN	16/9	11/5	46/22	33/15	12	9	32	24	4	3	18	11	2,8	2,2	6,0	4,5	94	102
2	0,4mgGTN	33/12	21/10	75/30	55/26	20	16	47	39	6	4	15	8	1,8	1,5	3,5	2,8	65	82
3	0,4mgGTN	29/16	18/11	52/31	42/25	19	15	36	31	10	3	14	12	3,8	2,5	10,7	7,5	95	70
4	0,4mgGTN	35/14	27/9	59/23	42/15	23	17	38	27	9	4	13	8	5,0	1,2	9,0	3,0	54	56
5	0,4mgGTN	29/15	21/12	42/20	41/19	20	14	30	29	8	4	10	12	2,5	1,5	4,5	5,0	87	100
6	0,8mgGTN	42/22	29/16	85/40	75/37	30	20	60	47	9	4	18	15	2,5	0,5	11,8	6,3	83	91
7	0,8mgGTN	18/8	13/4	45/28	35/16	13	9	34	26	7	2	15	9	4,5	0,5	8,5	3,8	55	62
8	0,8mgGTN	27/12	19/9	60/30	47/19	15	12	43	32	7	4	22	16	3,5	2,5	8,8	6,3	75	80
9	0,8mgGTN	46/28	32/20	98/58	85/52	32	27	70	63	6	4	18	8	3,0	0,7	8,7	6,3	92	107
10	0,8mgGTN	20/10	18/7	38/25	36/19	14	11	31	28	9	4	19	15	5,0	3,7	8,5	7,0	79	99
11	0,8mgGTN	23/13	18/7	42/23	34/19	17	10	36	24	11	3	17	9	6,3	1,0	10,0	5,8	66	83
12	0,8mgGTN	41/23	28/18	70/40	65/30	30	23	52	45	8	6	20	10	5,2	3,8	10,6	7,0	88	80
13	0,8mgGTN	26/13	17/8	36/20	32/17	18	11	32	25	9	2	14	7	4,5	3,8	5,2	3,8	93	112
14	0,8mgGTN	27/14	20/8	44/20	40/16	15	10	31	23	8	2	18	10	2,5	1,0	5,7	2,8	56	65
15	0,8mgGTN	22/13	20/11	72/35	55/25	16	14	53	40	3	2	25	15	1,0	0,5	10,5	5,7	95	102
16	0,8mgGTN	19/8	14/5	26/14	25/13	13	11	20	18	5	4	8	8	2,5	1,0	2,3	2,5	90	106
17	0,8mgGTN	56/21	41/15	88/35	90/38	32	26	57	58	14	9	20	22	3,2	1,0	15,0	15,7	75	84
18	0,8mgGTN	23/8	17/5	36/20	34/12	16	8	28	23	2	1	6	3	0,7	0,2	4,0	0,5	83	110
19	0,8mgGTN	29/9	26/8	63/25	45/19	20	10	43	30	8	2	14	9	3,0	0,5	9,8	4,0	60	93
20	0,8mgGTN	33/14	20/10	63/35	53/30	23	13	50	40	12	3	28	28	6,3	2,5	8,2	11,8	61	70
21	0,8mgGTN	20/9	12/3	48/21	30/8	13	8	37	23	6	1	17	5	1,0	0,3	5,0	0,5	54	68
22	0,8mgGTN	29/14	21/8	57/24	47/16	23	13	40	31	8	3	13	9	5,0	2,0	10,0	6,5	92	105
23	0,8mgGTN	27/10	23/10	55/33	44/22	16	13	40	34	4	4	18	10	0,7	0,5	7,0	4,0	108	122
24	0,8mgGTN	22/12	20/13	43/27	35/23	18	15	35	26	7	3	14	6	3,8	1,5	5,0	3,2	76	95
25	5 mg ISDN	22/6	23/10	65/30	50/20	14	13	48	33	4	3	22	15	1,0	1,0	8,0	4,0	80	91
26	5mg ISDN	32/17	23/8	68/30	39/17	22	15	50	26	8	5	18	10	4,0	1,0	5,0	4,0	97	90
27	5mg ISDN	29/17	23/7	45/20	40/14	21	17	33	30	8	6	15	10	6,3	3,8	8,5	6,5	90	95
28	5mg ISDN	27/12	22/12	75/43	50/20	18	14	52	28	5	3	22	15	1,3	1,7	11,5	3,2	60	70
29	5mg ISDN	26/13	17/8	60/20	43/18	17	12	35	29	10	3	12	7	6,3	2,7	7,5	7,5	71	86
30	5mg ISDN	18/10	15/7	42/20	25/14	14	9	30	20	4	2	14	6	2,0	1,0	6,0	5,0	80	90
31	5mg ISDN	29/10	17/5	50/20	36/12	18	10	33	22	8	1	15	7	4,0	1,0	7,0	4,0	67	73
32	5mg ISDN	24/7	15/4	55/20	37/9	14	8	35	20	3	1	15	6	2,0	1,0	6,0	3,0	85	94
33	5mg ISDN	25/10	17/5	50/23	34/10	15	9	35	21	7	5	18	7	5,0	2,5	9,0	3,5	60	68
34	5mg ISDN	28/12	23/9	55/23	53/20	19	17	38	30	9	7	19	15	4,5	4,0	9,5	7,5	72	79

Tabelle VI: Nitratversuche, Einzelwerte (Fortsetzung)

Nr.	BAP s/d Ruhe vor N.	nach N.	Bel. vor N.	nach N.	HZV Ruhe v.N.	n.N.	Bel. v.N.	n.N.	SV Ruhe v.N.	n.N.	Bel. v.N.	n.N.	PAR Ruhe v.N.	n.N.	Bel. v.N.	n.N.	HF Bel. v.N.	n.N.
1	160/100	- -	200/120	- -	6,6	5,7	16,1	10,5	94	56	119	81	1,21	1,05	0,81	1,24	119	130
2	130/80	- -	200/100	- -	6,0	5,1	13,2	13,4	97	47	115	112	2,33	2,35	2,42	2,31	115	120
3	150/95	130/80	180/100	- -	7,5	7,0	14,1	10,1	79	70	128	100	1,20	1,71	1,56	1,70	110	100
4	150/80	- -	170/90	- -	4,5	4,4	7,3	6,9	83	79	86	84	3,11	2,95	3,43	2,75	87	82
5	130/95	- -	-	- - -	6,8	6,5	11,9	13,4	78	65	92	92	1,76	1,54	1,68	1,27	135	140
6	120/70	125/80	170/90	- -	6,3	5,2	9,1	8,4	76	57	88	78	3,33	3,07	4,61	3,81	104	107
7	135/80	115/80	195/90	185/90	4,7	5,0	11,8	11,6	86	65	107	100	1,27	1,40	1,61	1,47	116	112
8	180/100	140/80	225/100	- -	5,8	5,5	13,2	11,1	77	69	100	80	1,38	1,45	1,59	1,44	145	150
9	140/80	120/95	170/90	130/80	3,9	3,6	7,0	6,2	42	32	61	50	6,66	6,39	7,43	8,87	115	128
10	110/70	100/75	155/90	150/80	5,1	4,8	10,4	11,0	64	48	81	80	0,98	1,46	1,15	1,18	135	138
11	140/80	120/85	180/90	190/90	7,0	6,1	14,0	14,7	107	74	110	112	0,99	1,15	1,36	1,02	130	132
12	125/90	125/90	210/130	140/95	6,4	5,3	8,9	7,9	73	67	86	79	3,42	3,21	3,60	4,43	103	99
13	120/80	120/90	210/95	220/80	7,1	7,2	12,6	12,4	76	65	79	75	1,26	1,25	1,43	1,45	166	170
14	140/80	120/80	150/90	- -	5,0	3,8	7,2	6,7	96	58	90	83	1,39	2,11	1,80	1,94	80	80
15	145/75	110/70	220/90	200/75	5,5	4,3	11,1	11,2	58	40	85	86	2,36	2,79	2,52	2,23	133	130
16	140/70	130/80	260/100	210/75	9,9	9,2	15,9	15,0	110	87	101	91	0,81	0,76	0,75	0,67	160	170
17	155/85	155/80	170/75	175/75	4,9	5,0	5,7	6,1	65	57	50	52	3,67	3,40	6,49	5,90	116	122
18	110/80	105/75	155/95	150/85	5,5	4,7	7,8	10,6	67	43	52	66	2,55	1,49	2,82	1,89	155	160
19	120/80	130/70	180/80	- -	3,8	4,1	7,8	7,5	63	44	76	66	3,16	1,95	3,72	2,80	105	115
20	160/80	160/90	190/100	190/95	4,8	5,8	7,1	7,3	78	83	88	90	2,30	1,72	3,10	1,64	105	83
21	140/80	100/80	205/110	220/100	5,5	5,0	12,2	13,5	102	74	106	113	1,27	1,40	1,72	1,33	120	121
22	140/85	110/80	180/90	170/80	5,3	6,5	13,3	12,7	57	65	104	98	2,85	1,55	2,03	1,73	129	130
23	135/80	130/70	205/90	210/100	8,0	5,7	12,5	12,7	74	45	86	85	1,50	1,93	1,76	1,89	153	153
24	120/80	110/75	180/100	170/90	5,6	6,2	14,2	12,6	73	65	120	94	1,97	1,94	1,48	1,59	123	133
25	170/100	155/90	220/100	230/90	7,3	6,6	15,6	16,3	92	73	124	130	1,36	1,51	1,67	1,10	128	128
26	110/80	90 /65	160/95	115/75	5,0	4,5	7,1	6,3	51	45	95	58	2,80	2,22	4,51	2,54	115	110
27	120/80	110/80	190/90	180/80	10,7	8,2	15,7	14,9	119	91	130	130	1,20	1,34	1,20	1,34	122	121
28	150/70	130/80	210/90	210/85	5,6	5,1	12,8	10,8	93	72	134	118	2,32	2,35	2,34	1,20	100	91
29	130/80	130/90	190/110	240/90	6,0	5,5	16,0	15,3	85	64	110	97	1,17	1,64	1,44	1,44	155	160
30	170/95	140/90	230/105	210/90	5,3	4,0	9,2	8,4	66	44	89	80	1,90	1,75	1,74	1,67	105	110
31	145/80	130/85	170/90	150/90	6,2	4,8	9,2	9,1	93	65	94	94	1,61	1,88	1,96	1,65	102	99
32	140/80	- -	210/100	- -	5,6	4,7	10,1	9,6	66	50	90	85	1,96	1,49	1,98	1,46	116	120
33	150/100	160/100	210/120	210/90	5,5	4,8	12,2	10,8	92	70	137	120	1,45	0,83	1,39	1,30	91	89
34	130/100	125/90	170/100	165/100	5,5	5,4	11,4	10,5	77	68	128	103	1,82	1,85	1,67	1,43	100	105

Tabelle VII: Akute Nitratversuche, Mittelwerte und Standardabweichungen.

	PAPsystolisch		PAPdiastolisch		PAPmittel	
	Ruhe	Belastung	Ruhe	Belastung	Ruhe	Belastung
Vor Nitratgabe	28,0 ±8,4	56,1 ±16,1	13,0 ±4,9	27,3 ±8,9	18,8 ±5,5	40,1 ±10,6
Nach Nitratgabe	20,3 ±6,0	44,9 ±15,1	9,0 ±4,0	20,2 ±9,0	13,5 ±4,8	30,7 ±10,3
Differenz	-7,7 ±4,0	-11,2 ±7,3	-3,9 ±2,8	-7,2 ±4,8	-5,3 ±2,5	-9,3 ± 5,5
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	<0,001	<0,001

	PCPmittel		RAPmittel		Gradient PAPd-PCPm	
	Ruhe	Belastung	Ruhe	Belastung	Ruhe	Belastung
Vor Nitratgabe	7,2 ±3,1	16,4 ±4,6	3,4 ±1,7	7,9 ±2,8	5,8 ±4,3	10,7 ±7,4
Nach Nitratgabe	3,4 ±1,8	10,7 ±5,0	1,6 ±1,2	5,1 ±2,9	5,7 ±3,6	9,5 ±8,0
Differenz	-3,9 ±2,3	-5,9 ±3,5	-1,9 ±1,3	-2,7 ±2,4	-0,1 ±3,1	-1,2 ±4,0
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	n.s.	n.s.

	PAR	PAR	HZV	HZV	SV	SV
	Ruhe	Belastung	Ruhe	Belastung	Ruhe	Belastung
Vor Nitratgabe	2,07 ±1,13	2,38 ±1,51	6,0 ±1,5	11,3 ±3,1	79,7 ±17,3	98,2 ±22,1
Nach Nitratgabe	1,97 ±1,02	2,11 ±1,58	5,5 ±1,2	10,8 ±2,9	61,7 ±14,2	90,1 ±20,0
Differenz	-0,10 ±0,47	-0,27 ±0,62	-0,6 ±0,8	-0,5 ±1,4	-18,0 ±12,2	-8,2 ±12,1
p	n.s.	<0,02	<0,001	< 0,05	<0,001	<0,001

	HF	HF	BAPsystolisch		BAPdiastolisch	
	Ruhe	Belastung	Ruhe n=29	Belastung n=24	Ruhe n=29	Belastung n=24
Vor Nitratgabe	77,6 ±14,8	120,4 ±21,2	137,9 ±17,6	193,6 ±25,2	83,4 ±9,3	97,8 ±10,8
Nach Nitratgabe	87,7 ±16,1	121,7 ±24,5	125,1 ±18,4	184,0 ±33,1	82,0 ±8,2	86,3 ±7,7
Differenz	+10,1 ±10,0	+ 1,3 ±6,9	-12,9 ±14,3	-9,6 ±24,2	-1,4 ±9,2	-11,5 ±9,4
p	< 0,001	n.s.	<0,001	n.s.	n.s.	< 0,001

Tabelle VIII: Mittelwerte der Differenzen nach akuter Nitratgabe.

	n	PAPm		PCPm		RAPm
		Ruhe	Belast.	Ruhe	Belast.	Ruhe
0,4 mg GTN	5	-4,6 ±1,4	-6,6 ±3,8	-3,8 ±2,4	-3,8 ±2,8	-1,4 ±1,4
0,8 mg GTN	19	-5,8 ±2,8	-8,3 ±4,1	-4,2 ±2,3	-5,9 ±3,9	-2,1 ±1,3
5 mg ISDN	10	-4,8 ±2,2	-13,0 ±7,0	-3,1 ±2,1	-7,3 ±2,1	-1,7 ±1,4
alle Nitrate	34	-5,3 ±2,5	-9,3 ±5,5	-3,9 ±2,3	-5,9 ±3,5	-1,9 ±1,3

	n	RAPm	PAR		HZV	
		Belast.	Ruhe	Belast.	Ruhe	Belast.
0,4 mg GTN	5	-2,2 ±2,5	+0,16 ±0,48	-0,10 ±0,34	-0,6 ±0,9	-1,5 ±2,1
0,8 mg GTN	19	-2,7 ±2,5	-0,32 ±0,63	+0,10 ±0,61	-0,2 ±0,5	-0,1 ±0,5
5 mg ISDN	10	-3,0 ±2,5	-0.04 ±0,38	-0,37 ±0,36	-0,9 ±0,9	-0,7 ±1,3
alle Nitrate	34	-2,7 ±2,4	-0,10 ±0,47	-0,27 ±0,62	-0,6 ±0,8	-0,5 ±1,4

	n	SV	
		Ruhe	Belast.
0,4 mg GTN	5	-22,8 ±20,1	-14,2 ±17,6
0,8 mg GTN	19	-16,1 ±12,1	-4,7 ±9,2
5 mg ISDN	10	-19,2 ±7,2	-11,6 ±12,9
alle Nitrate	34	-18,0 ±12,2	- 8,2 ±12,1

Tabelle IX: Nitrat-Langzeitkontrollen, Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen im Vergleich zum Akutversuch.

Nr. wie Tab.VI	Kontr. nach	behandelt mit ISDN in Ret.-F.	Lungenfunktion $R_{insp.}$	$R_{ex.}$	TGV	Blutgase pO_2 Ru.	Bel.	pCO_2 Ru.	Bel.	PAPs/d Ruhe	Bel.	PAPm Ru.	Bel.	PCPm Ru.	Bel.	RAPm Ru.
03	5 Wo.	2x20mg	5,6	6,4	4000	-	-	--	-	20/14	45/26	17	32	4	9	1,2
06	2 Wo.	3x20mg	10,2	10,2	3100	57	-	50	-	32/16	73/37	21	48	2	15	0,5
08	2 WO.	3x20mg	3,5	4,5	2400	55	68	35	42	23/10	44/16	15	28	6	12	3,8
23	9 Wo.	4x20mg	3,5	4,1	2400	-	-	-	-	22/9	45/25	15	37	3	12	1,7
24	8 We.	3x20mg	10,0	10,8	3700	54	67	36	36	24/13	55/30	19	43	6	20	1,5
30	12 We.	3x20mg	3,2	3,9	2300	74	65	39	37	20/5	37/20	12	27	5	17	1,3

Nr.	RAPm Bel.	HZV Ru.	Bel.	SV Ru.	Bel.	PAR Ru.	Bel.	HF Ru.	Bel.	BAPs/d Ru.	Bel.	Belastung Min.	Watt
03	6,8	7,7	8,7	71	73	1,69	2,64	108	125	145/90	180/100	5	20
06	13,5	7,7,	9,4	100	88	2,47	3,51	77	110	125/80	195/90	6	40
08	5,7	6,0	12,5	76	96	1,49	1,28	90	130	140/80	225/90	8	110
23	8,5	7,9	13,6	76	91	1,52	1,84	103	157	135/80	210/100	7	80
24	11,8	6,3	13,7	62	101	2,06	1,68	102	140	120/90	200/100	8	90
30	3, 2	8,4	15,7	136	151	0,83	0,64	62	94	170/80	220/80	9	80

Mittelwerte	PAPm Ruhe	PAPm Bel.	PCPm Ruhe	PCPm Bel.	RAPm Ruhe	RAPm Bel.	$R_{insp.}$
1. Messung (a)	19,3 ±5,4	44,3 ±9,8	7,0 ±2,3	18,0 ±3,6	2,6 ±1,3	9,1 ±2,7	6,4 ±2,4
Akuter Nitratversuch (b)	13,2 ±4,9	33,0 ±7,4	2,5 ±1,0	10,7 ±4,1	1,5 ±0,9	5,1 ±1,9	
Langzeitkontrolle (c)	16,5 ±3,2	35,8 ±8,4	4,3 ±1,6	14,2 ±4,0	2,0 ±1,3	8,3 ±3,9	6,0 ±3,3
Differenz (a)-(c)	-2,8 ±3,9	-8,5 ±11,4	-2,7 ±3,0	-3,8 ±5,3	-0,6 ±1,4	-0,9 ±5,3	-0,4 ±3,9
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Mittelwerte	HZV Ruhe	Bel.	SV Ruhe	Bel.	PAR Ruhe	Bel.	$R_{exsp.}$
(a)	6,5 ±1,0	12,7 ±1,9	78,7 ±7,3	109,3 ±20,8	1,95 ±0,79	2,14 ±1,03	7,2 ±2,5
(b)	5,8 ±0,7	11,0 ±1,6	63,0 ±10,3	92,5 ±15,0	2,05 ±0,55	2,09 ±1,39	
(c)	7,3 ±1,0	12,3 ±2,7	86,8 ±27,2	100,0 ±26,7	1,68 ±0,56	1,93 ±0,99	6,7 ±3,1
Differ.(a)-(c)	-0,8 ±1,1	-0,4 ±2,8	-8,2 ±21,1	-9,3 ±25,3	-0,27 ±0,74	-0,29 ±0,99	-0,5 ±3,7
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

VII. ABBILDUNGEN

Abb. 1 Mittlerer Pulmonalarteriendruck (PAPm) in Ruhe und während der jeweiligen Belastung bei Patienten mit COA (Gruppe A, ausgefüllte Kreise) und lungengesunden Probanden (Gruppe B, leere Kreise). Obere Normgrenzen der Drücke mit durchbrochenen Linien eingezeichnet.

Abb. 2 Pulmonalarterienmitteldruck (PAPm), Differenz zwischen diastolischem Pulmonalarteriendruck und Pulmonalkapillardruck (PAPd - PCPm), mittlerer Pulmonalkapillardruck (PCPm) und mittlerer rechtsatrialer Druck (RAPm) in Ruhe (R) und bei Belastung (B). Mittelwerte der Patientengruppe mit COA (Gruppe A) als ausgefüllter, der Kontrollgruppe (Gruppe B) als leerer Kreis dargestellt, Standardabweichungen mit dünnen Linien eingezeichnet.

Abb. 3 Herzzeitvolumen (HZV), Herzfrequenz, Schlagvolumen (SV) und pulmonalarteriolärer Widerstand (PAR) in Ruhe und unter Belastung. Symbole und Benennungen wie in Abb. 2.

Abb. 4 Beziehung zwischen mittlerem Pulmonalarteriendruck und mittlerem rechtsatrialem Druck in Ruhe und bei Belastung bei Patienten mit COA (Gruppe A, ausgefüllte Kreise) und lungengesunden Kontrollpersonen (Gruppe B, leere Kreise).

Abb. 5 Veränderungen des Pulmonalarterienmitteldruckes bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie nach Gabe von 0,4 mg GTN (leere Kreise), 0,8 mg GTN (ausgefüllte Kreise) und 5 mg ISDN (Dreiecke).

Abb. 6 Entsprechend Abb. 5, Werte unter Belastung.

Abb. 7 Mittelwerte und Standardabweichungen in Ruhe (R) und bei Belastung (B) vor (leere Säulen) und nach Nitratgabe (gestrichelte Säulen) für systolischen (PAPs) und diastolischen Pulmonalarteriendruck (PAPd) und systolischen (BAPs) und diastolischen Brachialarteriendruck (BAPd) bei Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie.

Abb. 8 Mittelwerte und Standardabweichungen in Ruhe und bei Belastung vor und nach Nitratgabe für mittleren Pulmonalarteriendruck (PAPm), Differenz zwischen diastolischem Pulmonalarteriendruck und Pulmonalkapillardruck (PAPd - PCPm), mittleren Pulmonalkapillardruck (PCPm) und mittleren rechtsatrialen Druck (RAPm) bei Pat. mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie. Symbole und Benennungen wie Abb. 7.

Abb. 9 Herzzeitvolumen (HZV), Herzfrequenz, Schlagvolumen (SV) und pulmonalarteriolärer Widerstand (PAR) vor und nach Nitratgabe: Mittelwerte und Standardabweichungen bei Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie. Symbole und Benennungen wie Abb. 7.

Abb. 10 Veränderungen des mittleren Pulmonalarteriendruckes (PAP), des mittleren Pulmonalkapillardruckes (PCP) und des pulmonalarteriolären Widerstandes (PAR) nach Gabe von 0,4 mg GTN (a), 0,8 mg GTN (b) und 5 mg ISDN (c) in Ruhe und bei Belastung bei Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie. Das vierte Säulenpaar (d) faßt die Mittelwerte aller Nitratversuche zusammen.

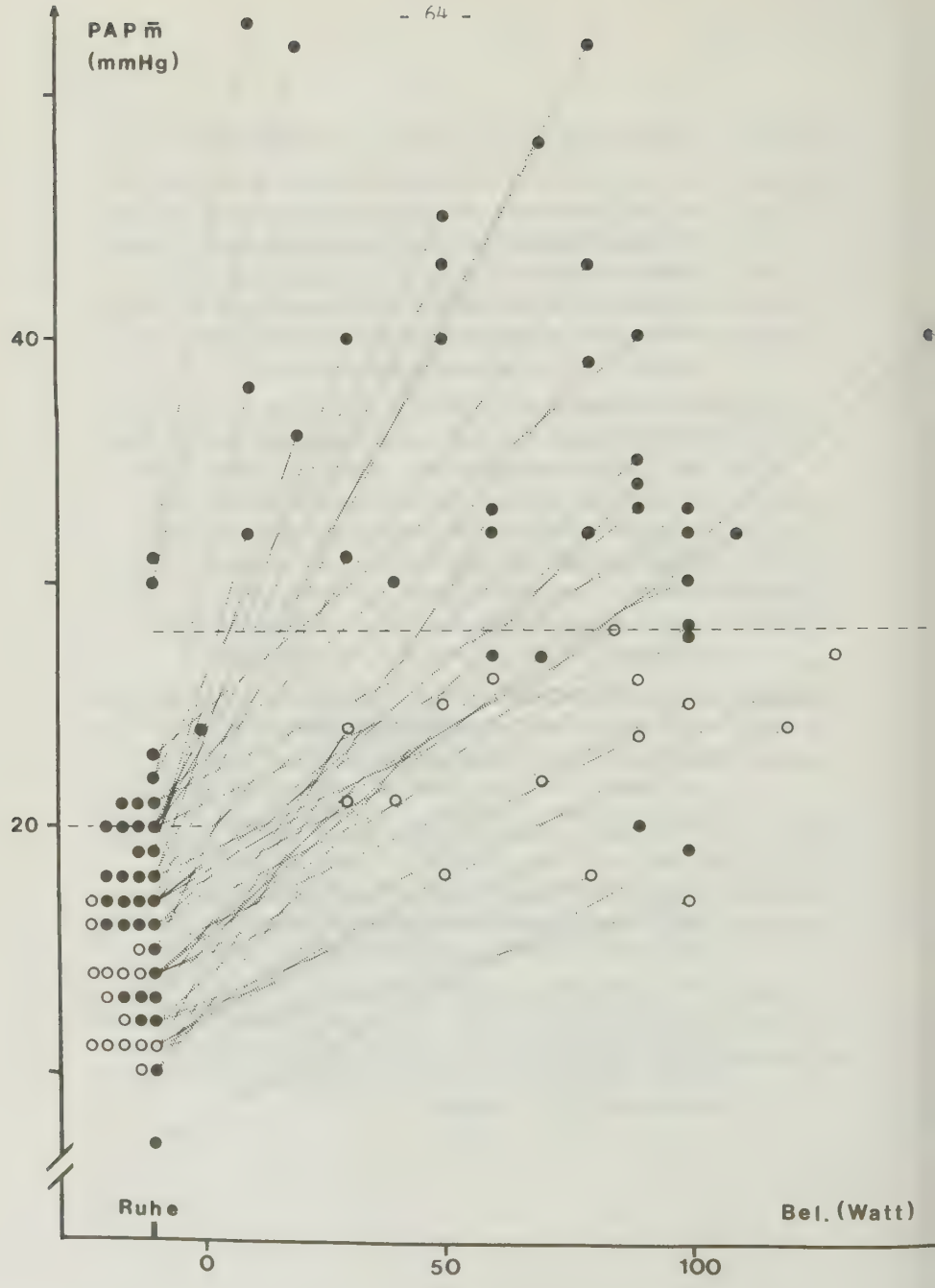


Abb. 1

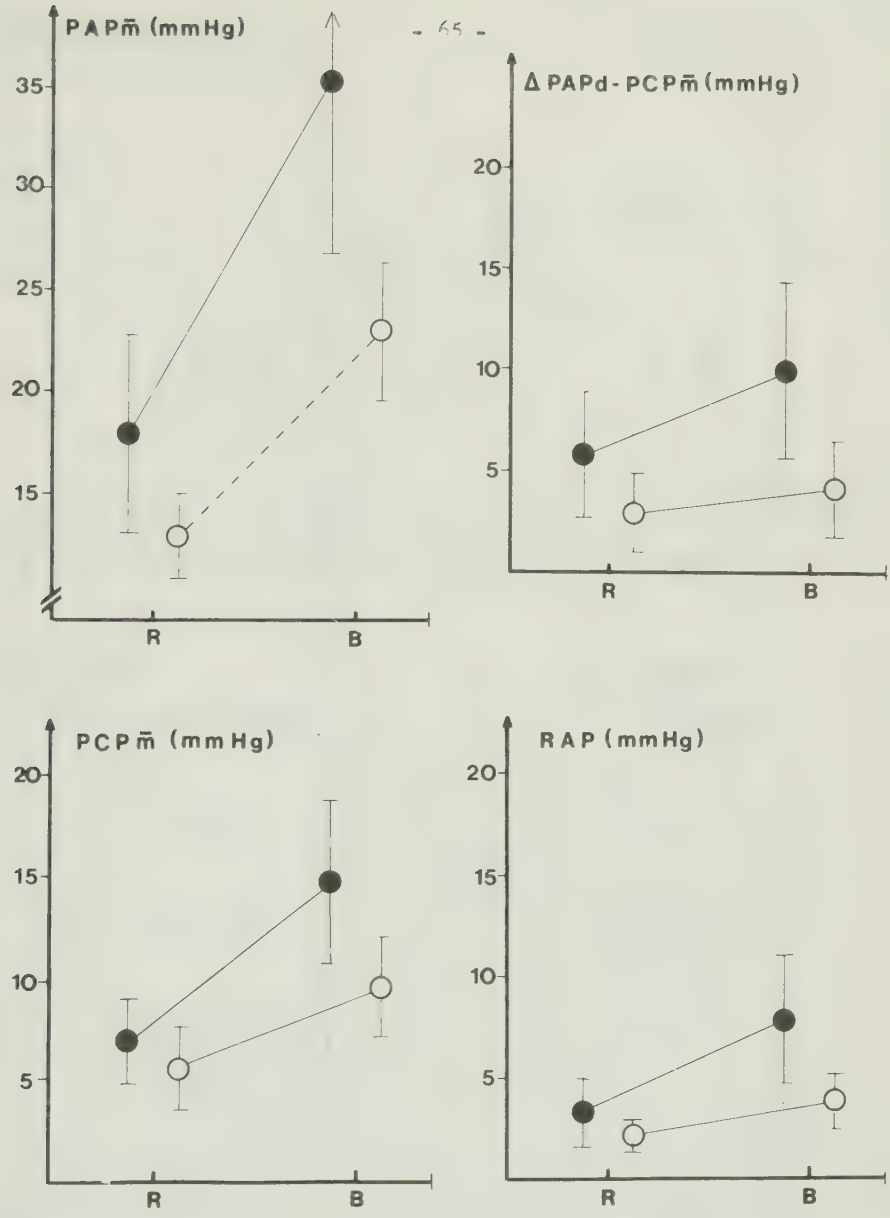

PAPm̄ (mmHg)
35
30
25
20
15
R
B
Δ PAPd - PCPm̄ (mmHg)
20
15
10
5
R
B
PCPm̄ (mmHg)
20
15
10
5
R
B
RAP (mmHg)
20
15
10
5
R
B

Abb. 2

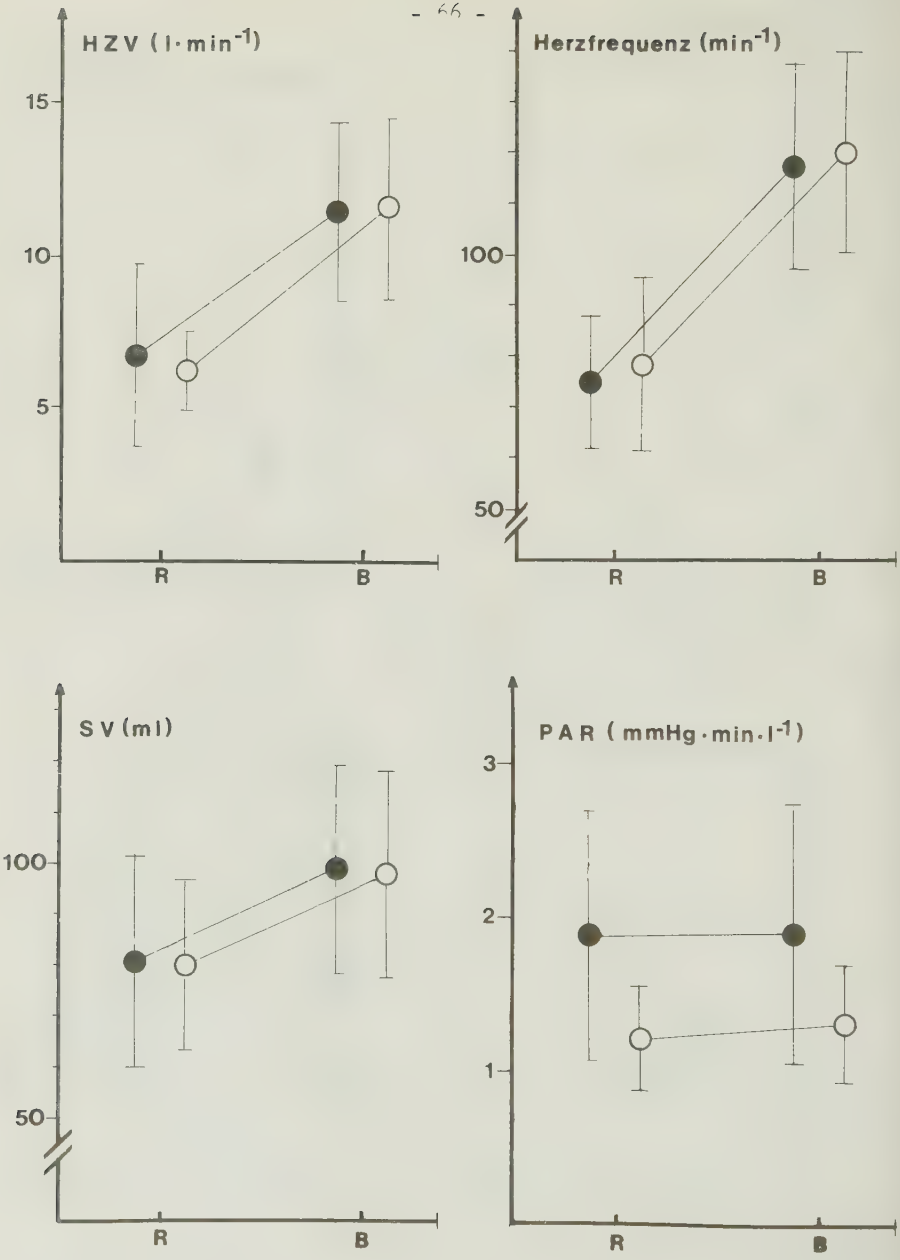
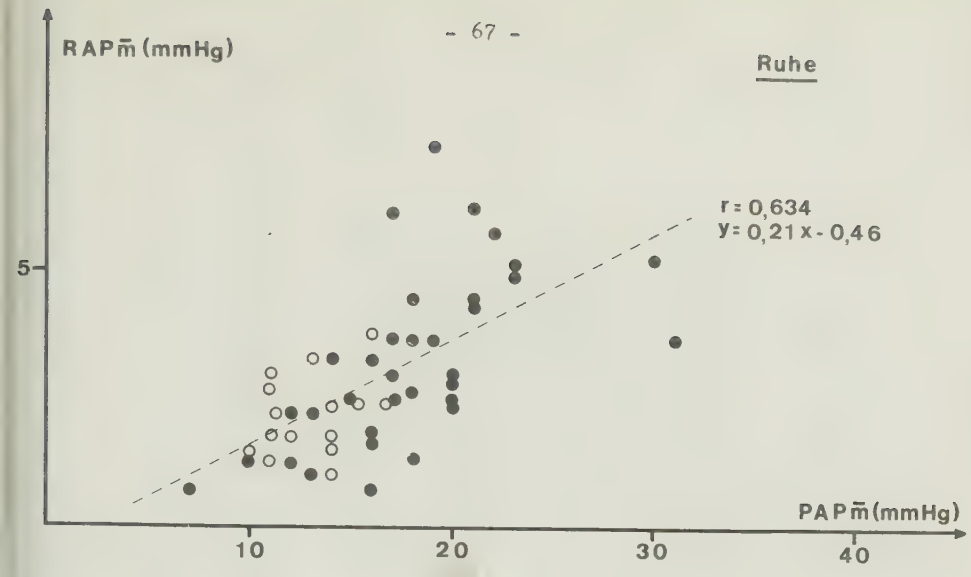

HZV (l·min-1)
15
10
5
R
B
Herzfrequenz (min-1)
100
50
R
B
SV (ml)
100
50
R
B
PAR (mmHg·min·l-1)
3
2
1
R
B

Abb. 3


RAP m̄ (mmHg)
Ruhe
r = 0,634
y = 0,21 x - 0,46
5
PAP m̄ (mmHg)
10
20
30
40

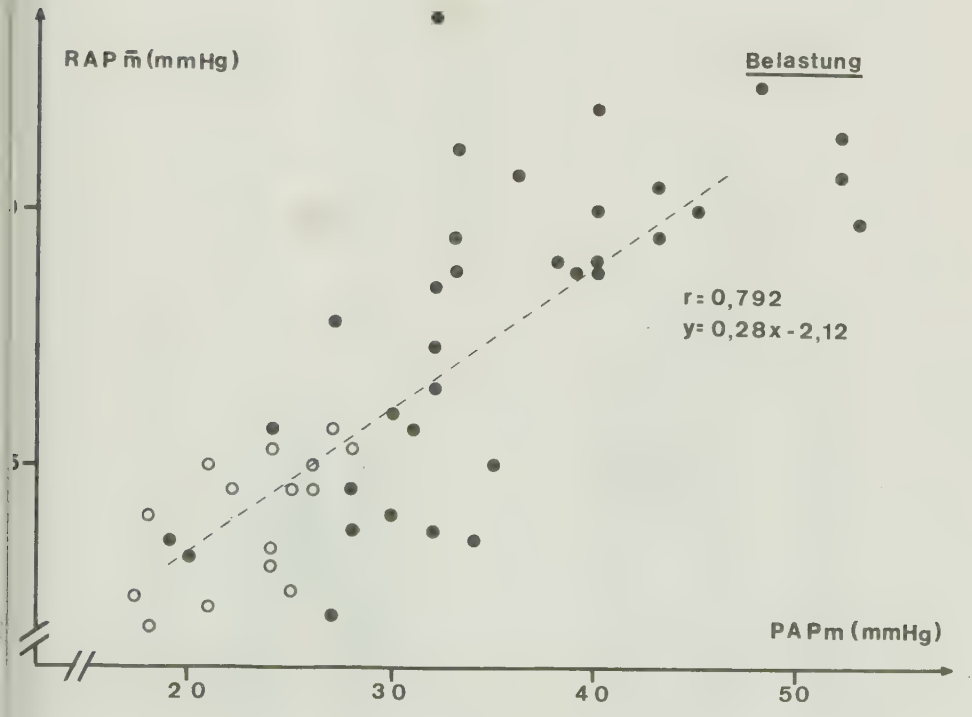

RAP m̄ (mmHg)
Belastung
r = 0,792
y = 0,28 x - 2,12
PAPm (mmHg)
20
30
40
50

Abb. 4

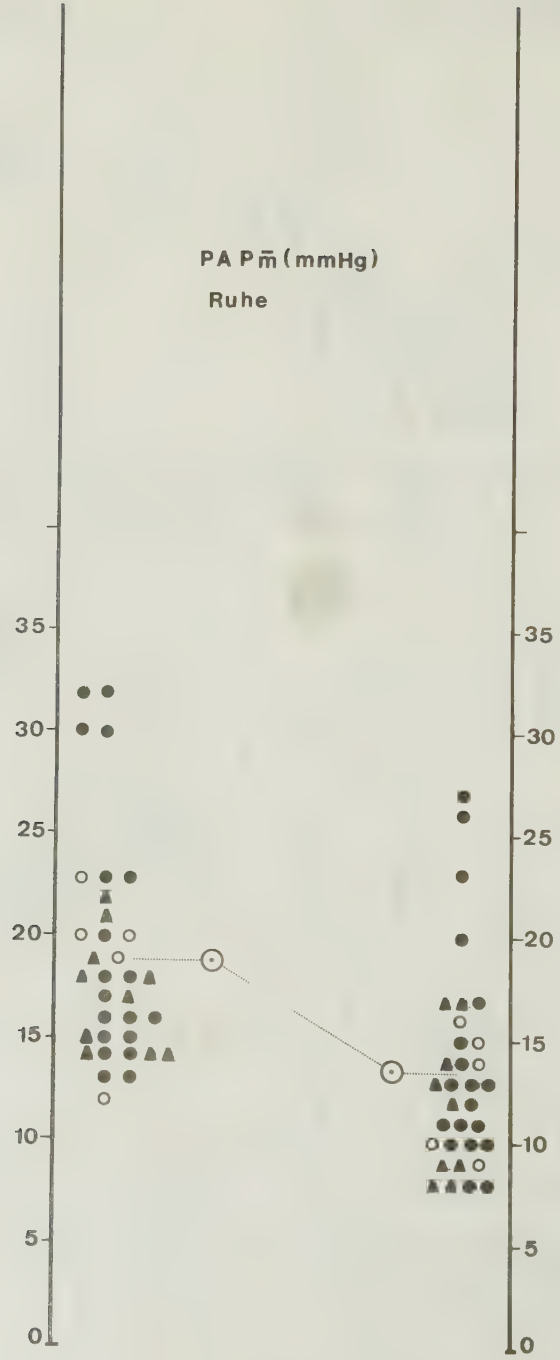


Abb. 5

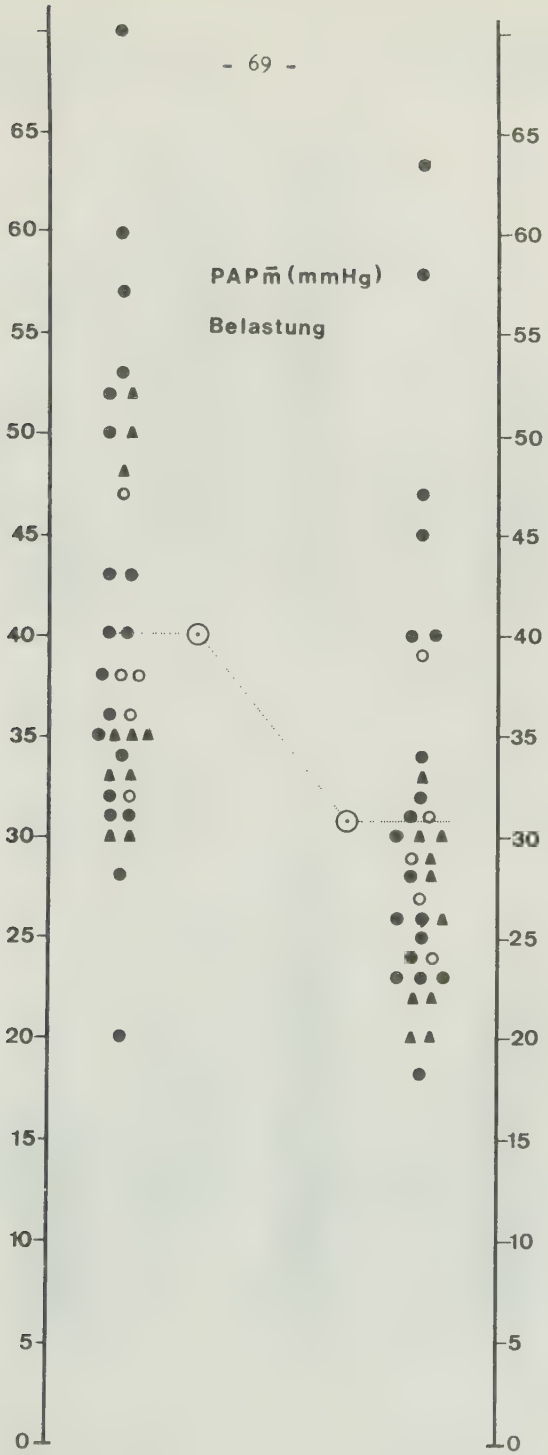


Abb. 6

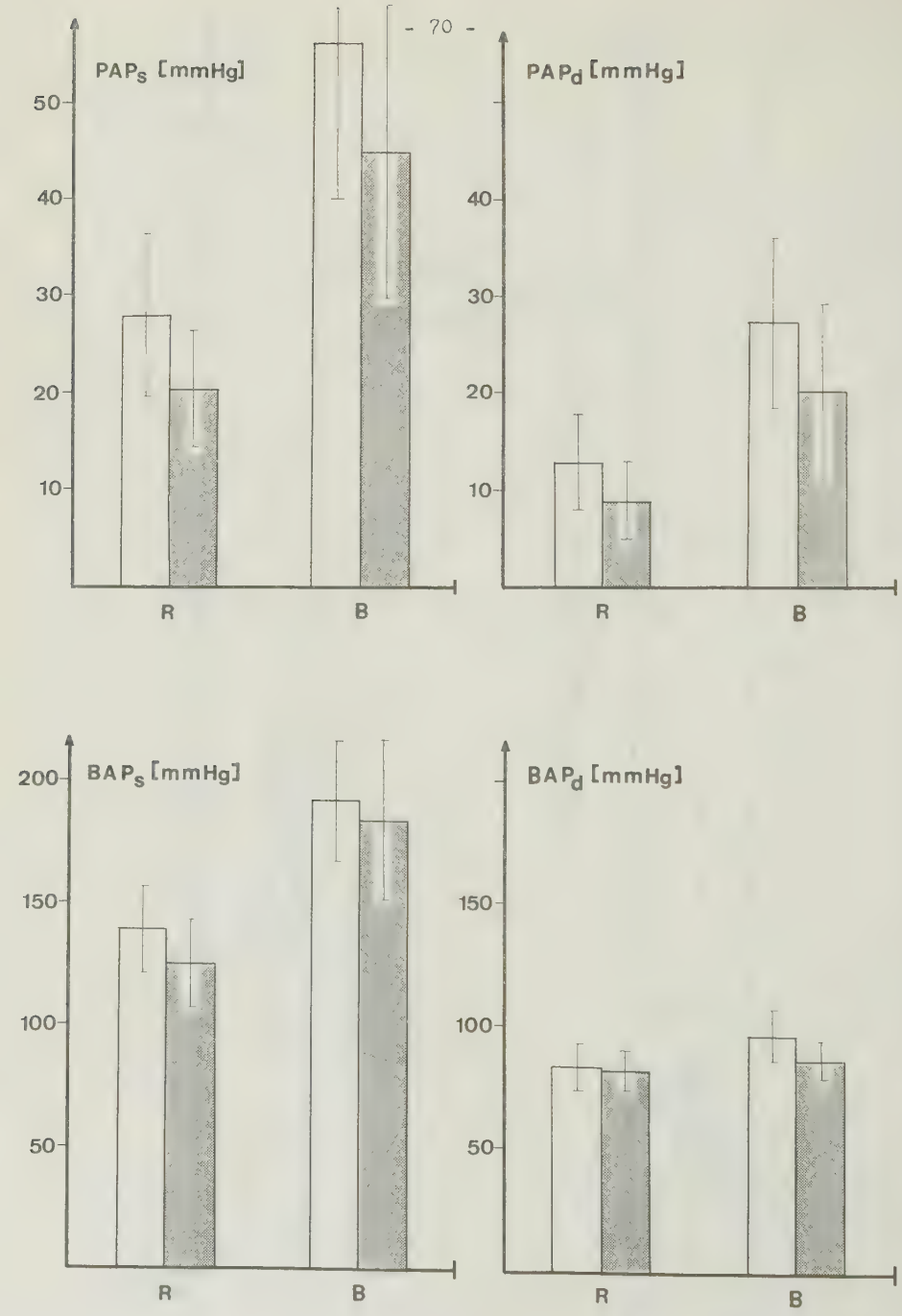

PAPs [mmHg]
50
40
30
20
10
R
B
PAPd [mmHg]
40
30
20
10
R
B
BAPs [mmHg]
200
150
100
50
R
B
BAPd [mmHg]
150
100
50
R
B

Abb. 7

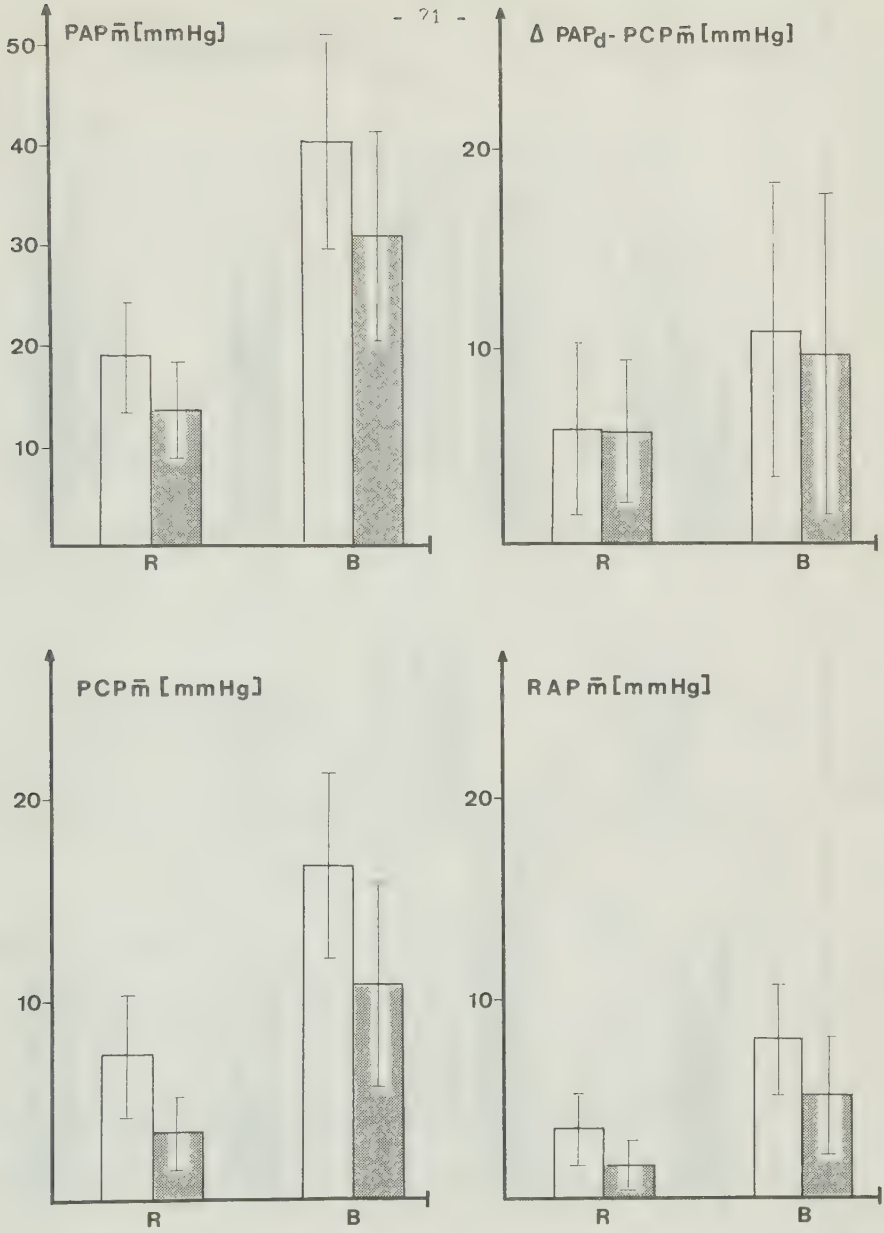

PAP m̄ [mmHg]
50
40
30
20
10
R
B
Δ PAPd - PCP m̄ [mmHg]
20
10
R
B
PCP m̄ [mmHg]
20
10
R
B
RAP m̄ [mmHg]
20
10
R
B

Abb. 8

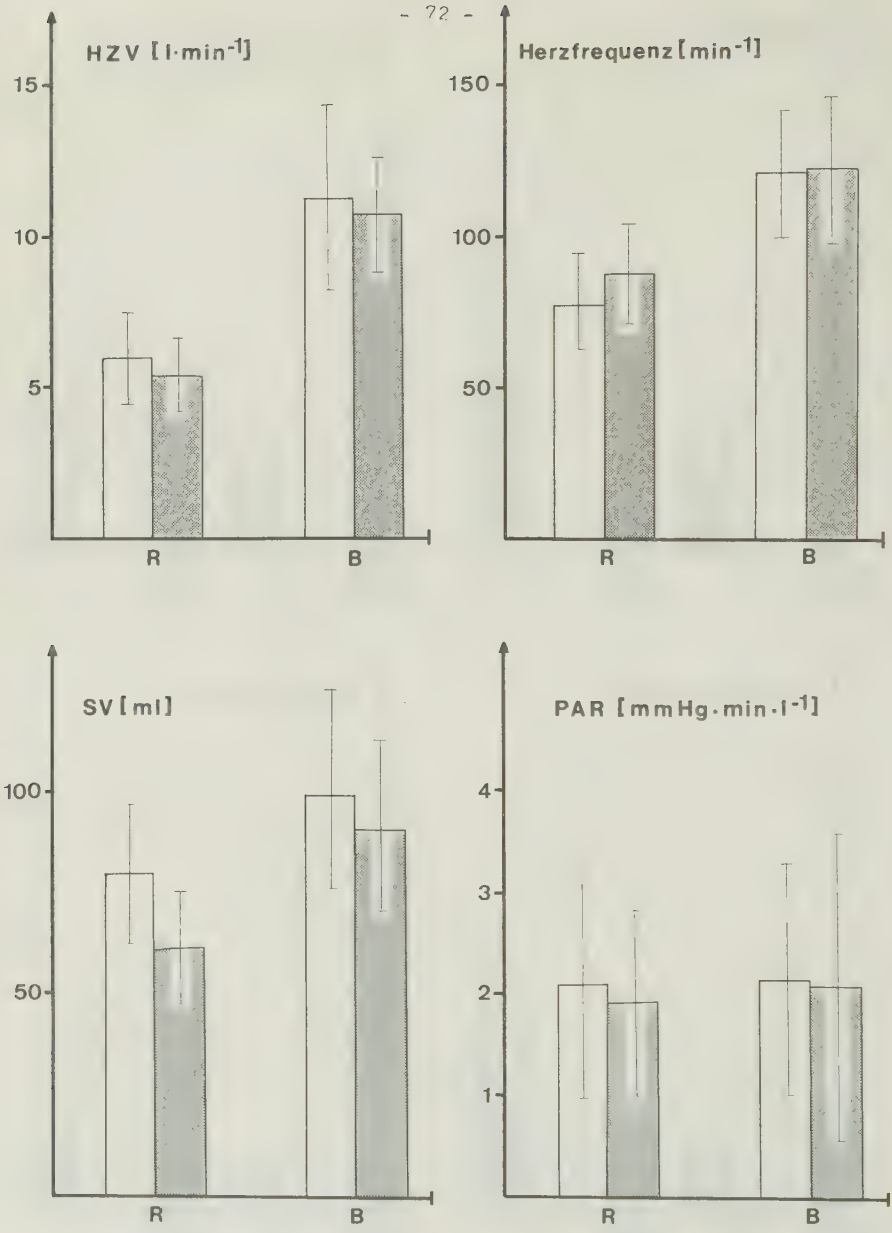

HZV [l·min-1]
15
10
5
R
B
Herzfrequenz [min-1]
150
100
50
R
B
SV [ml]
100
50
R
B
PAR [mmHg·min·l-1]
4
3
2
1
R
B

Abb. 9

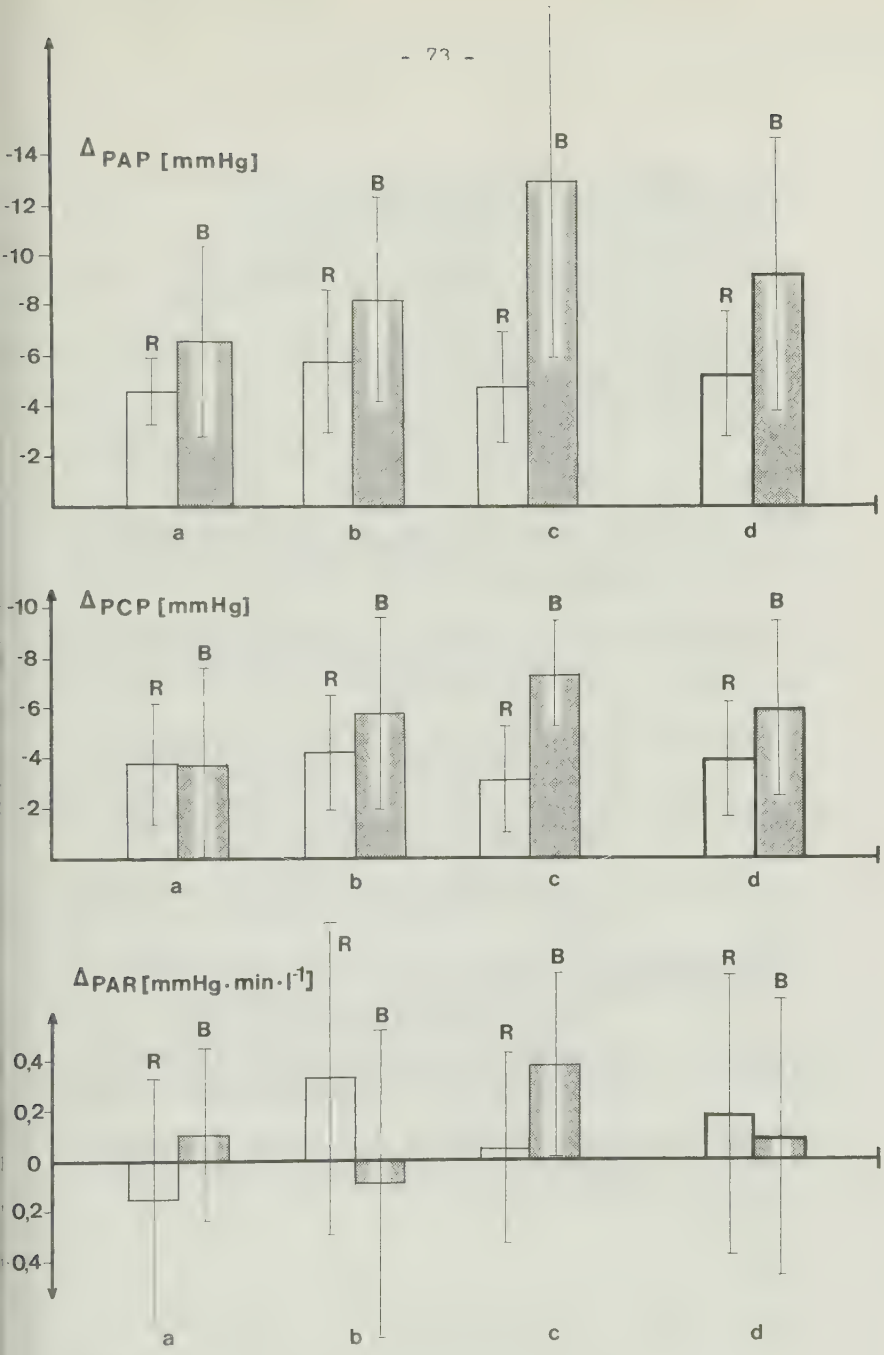

Δ PAP [mmHg]
-14
-12
-10
-8
-6
-4
-2
R
B
a
b
c
d
Δ PCP [mmHg]
-10
-8
-6
-4
-2
Δ PAR [mmHg · min · l⁻¹]
0,4
0,2
0
0,2
0,4

Abb. 10

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1) Addington,W.W. und Webster,J.R.: Die chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Medizin 1: 9-19 (1073)

2) Baedeker,W.: Die pulmonale Hypertonie. Münch.Med.Wschr. 40: 2004-2012 (1969)

3) Baum,G.L.,Schwartz,A.,Llamas,R. and Castillo,C.: Left ventricular funktion in chronic obstruktive lung disease. N.Engl.J.Med. 285: 361-365 (1971)

4) Begenat,H. und Mürtz,R.: Der Lungenkreislauf bei primärer pulmonaler Hypertonie unter Hypoxie und Pharmaka. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 77: 1096-1099 (1972)

5) Behrenbeck,D.W. und Schaede,A.: Pharmakologische Untersuchungen zur Therapie der pulmonalen Hypertonie beim Menschen. Beitr.Klin.Tuberk. 141: 126-131 (1968)

6) Behrenbeck,D.W.,Schaede,A.,Grenzmann,M.,Hellwig,H.,Wagner,J. und Hilger,H.H.: Untersuchungen zur Therapie der pulmonalen Hypertonie kardialer, pulmonaler und vaskulärer Genese wiederholten Druckmessungen in der Arteria pulmonalis. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 75: 443-446 (1969)

7) Behrenbeck,D.W.: Therapie und Prognose des Cor pulmonale. Schweiz.Rundsch.Med.Praxis 59: 1530-1535 (1970)

8) Behrenbeck,D.W.,Tauchert,M.,Niehues,B. and Hilger,H.H.: Ventricular function, coronary blood flow and myocardial oxygen consuption at rest, during exercise and influenced by nitrates. Aus: H.Roskamm und Ch.Hahn: Ventricular function at rest and during exercise. p.21-24. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-NewYork (1976)

9) Bishop,J.M.: Cardiovascular complications of chronic bronchitis and emphysema. Med.Clin.N.Amer. 57: 771-780 (1973)

10) Bloomfield,R.A.,Lanson,H.D.,Cournand,A.,Breed,E.S. and Richards,D.W.: Recording of right heart pressures in normal subjects and in patients with chronic pulmonary disease and various types of cardio-circulatory disease. J.Clin. Invest. 25: 639-664 (1946)

11) Bollinger,A.,Fromm,U.,Brunner,H.H.,Mahler,F.,Casty,M., Anliker,M. und Siegenthaler,W.: Die Wirkung von Isosorbid-Dinitrat auf den peripheren Kreislauf. 1.Nitrat-Symposion,Stockholm 1975 p. 54-61 (Urban und Schwarzenberg,München-Berlin-Wien 1976)

12) Boudík,F.: Die Epidemiologie des chronischen Cor pulmonale. Kongr.Cor pulm.chron.,München 1976, p.5

13) Bracchi,G.,Marazzi,L. und Longhini,E.: Rapports entre l'échographie de la valve pulmonaire et l'hemodynamique dans le coeur pulmonaire chronique. Kongr.Cor pulm.chron.,München 1976, p.52

14) Brummer,D.L.,Chaves,A.D.,Dickie,H.,Heppes,N.,Matthews, L.W.,Pierce,A.K.,Ziskind,M.M., and Simpson,D.G. Cor pulmonale. A statement of the Commitee on therapie. American Thoracic Society (1969)

15) Brunton,T.L.: On the use of nitrate of amyl in angina pectoris. Lancet 2, 97 (1867)

16) Bühlmann,A.A. und Rossier,P.H.: Klinische Pathophysiologie der Atmung. Springer-Verlag (Berlin-Heidelberg-NewYork 1970)

17) Bühlmann,A.A.: Pulmonale Hypertonie, Pathophysiologie. Med.Welt 23, 1003-1005 (1972)

18) Burggraf,G.W. and Parker,J.O.: Left ventricular volume changes after amyl nitrite and nitroglycerin in man as measured by ultrasound. Circulation 49, 136-143 (1974)

19) Burri,C.,Müller,W.,Kuner,E. und Allgöwer,M.: Methodik der Venendruckmessung. Schw.Med.Wschr. 96, 624-632 (1966)

20) Burrows,B.,Kettel,L.J.,Niden,A.H.,Rabinowitz,M. and Diener,C.F.: N.Engl.J.Med. 286, 912-918 (1972)

21) Bussmann,W.-D.,Vachalowa,J., und Kaltenbach,M.: Wirkung von Nitroglycerin beim akuten Myokardinfarkt. I. Nitroglycerin sublingual zur Behandlung der Linksinsuffizienz und des Lungenödems. Dtsch.Med.Wschr. 100, 749-755 (1975)

22) Cavalli-Sforza,L.: Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart (1972)

23) Chasseaud,L.F.: Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen mit Isosorbid-Dinitrat. 1.Nitrat-Symposion,Stockholm 1975, p.11-13 (Urban und Schwarzenberg,München-Berlin-Wien 1976)

24) Clauß,G. und Ebner,H.: Grundlagen der Statistik für Psychologen,Pädagogen und Soziologen. Verlag Harr Deutsch, Frankfurt a.M. und Zürich (1970)

25) Daum,S.,Herzog,H.,Goerg,R.,Spillmann,B. und Burckhardt,D Beurteilung der Lungenoperabilität vom Standpunkt der Hämodynamik im kleinen Kreislauf. Pneumonologie 144, 266-272 (1971)

26) Daum,S.: Pulmonale Hypertension bei der akuten respiratorischen Azidose. Med.Welt 23, 1012-1013 (197

27) Daum,S.: Therapie des chronischen Cor pulmonale. Kongr. cor pulm.chron.,Vortrag 62, München 1976

28) Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen. 7.Auflage Basel (1969)

29) Doll,E. und Reindell,H.: Das chronische Cor pulmonale. In Reindell,H. und Roskamm,H.: Herzkrankheiten. 1.Auflage (Springer-Verlag,Berlin-Heidelberg-NewYork)

30) Ekelund,L.G. and Holmgren,A.: Central haemodynamics during exercise. Circ.Res. 20,21: Suppl.1, 33-43 (1967)

31) v. Euler,U.S. and Liljestrand,G.: Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta physiol.Scand. 12, 301 (1946)

32) Eversmann,A.: Früherfassung der Herzinsuffizienz mit Hilfe des Einschwemmkatheterverfahrens. Inaugural-Dissertation, München (1975)

33) Fabel,H. und Wettengel,R.: Hämodynamik im Lungenkreislauf: Mikrokatheteruntersuchungen. Diagnostik 6, 387-389 (1973)

34) Felix,R.,Simon,H. und Winkler,C.: Röntgenologische und szintigraphische Befunde bei pulmonaler Hypertonie. Internist 14, 470-476 (1973)

35) Felix,R.: Das Cor pulmonale im konventionellen Röntgenbild. Dtsch.Ärztebl. 72, 134-144 (1975)

36) Ferris,B.: Chronic bronchitis and emphysema. Classification and epidemiology. Med.Clin.N.Amer. 57, 637-649 (1973)

37) Fischer,T.: Über den frühdiagnostischen Wert der vektorkardiographischen Zeichen des chronischen Cor pulmonale. Z.Kreisl.Forsch. 59, 236-241 (1970)

38) Fishman,A.P.: Hypoxia on the pulmonary circulation. Circ.Res. 38,4: 221-231 (1976)

39) Fowler,N.O.: Cardiac diagnosis. Hoeber Medical Division, NewYork (1968)

40) Franciosa,J.A.,Mikulic,E.,Cohn,J.N.,Jose,E. und Fabic,A.: Hemodynamic effects of orally administrated isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. Circulation 50, 1020-1024 (1974)

41) Frank,M.J.,Weisse,A.B.,Moschos,C.B. und Levinson,G.E.: Left ventricular funktion, metabolism and blood flow in chronic cor pulmonale. Circulation 47, 798-806 (1973)

42) Fruhmann,G.: Therapie des Cor pulmonale. Med.Klinik 64, 2324-2328 (1969)

43) Gamsu,G. and Nadel,J.A.: The roentgenologic manifestations of emphysema and chronic bronchitis. Med.Clin. N.Amer. 57, 719-733 (1973)

44) Ganz,W. and Swan,H.J.C.: Measurement of blood flow by thermodilution. Amer.J.Cardiol. 29, 241-246 (1972)

45) Gazetopoulos,N.,Salonikides,N. and Davies,H.: Cardiopulmonary funktion in patients with pulmonary hypertension. Brit.Heart. J. 36, 19-28 (1974)

46) Granath,A.,Jonsson,B. and Strandell,T.: Circulation in healthy old men, studied by right heart catheterization at rest and during exercise in supine and sitting position. Acta Med. Scand. 176, 425-446 (1964)

47) Grassi,V.,Timio,M.,Buoncristiani,U.,Solinas,E.,Muiesan, G.: Alterazioni elettrocardiografiche in presenza di modificazioni emogasometriche e dell' equilibrio acido-base in pazienti con insufficienza respiratoria cronica. Folia cardiol. 27, 80-95 (1968)

48) Gray,R.,Chatterjee,K.,Vyden,J.,Ganz,W.,Forrester,J. and Swan,H.J.C.: Isosorbide dinitrate in chronic heart failure. Circulation 49/50, suppl. 3, 229 (1974)

49) Gurtner,H.P.: Pulmonale Hypertonie nach Appetitzüglern. Med.Welt 23, 1036 (1972)

50) Härich,B.,Hassis,R.,Immich,H.,Jeschke,D.,Kutscha,W., Schaumann,H.J.,Stauch,M. und Tschirdewahn,B.: Klinische Vergleichsstudie über den Effekt der vier koronarwirksamen Hauptsubstanzgruppen. Dtsch.Med.Wschr. 100, 215-222 (1975)

51) Hanrath,P. und Bleifeld,W.: Anwendungsmöglichkeit von Ballooneinschwemmkathetern im Rahmen der internistischen Intensivmedizin. Herz/Kreislauf 7, 171-177 (1975)

52) Heinecker,R. und Nanay,J.: Über die Beeinflussung des Pulmonalis-Druckes durch Nitrolingual. Herz/ Kreislauf 5, 332-334 (1973)

53) Heinecker,R.: EKG in Praxis und Klinik. 10.Auflage. Thieme-Verlag,Stuttgart 1976

54) Heinrich,D. und Diewitz,M.: Pulmonale Hypertonie: Begriffsbestimmung, Ätiologie, Pathophysiologie und klinisches Bild. Med.Welt 23, 45-49 (1972)

55) Heinrich,F. und Hammann,W.: Elektrokardiographie und Rechtsherzkatheter in der Diagnostik der Lungen- und Bronchialerkrankungen. Dtsch.Ärztebl.9, 554 (1973)

56) Herberg,D. und Geisler,L.: Krankheiten der Atemwege und der Lungen. In G.Schettler: Innere Medizin, Bd.I, 336-337 (Georg-Thieme-Verlag,Stuttgart 1970)

57) Hofmann,H.,Golling,F.-R.,Meier,E. und Günthner,W.: Ergometrische Diagnostik des beginnenden chronischen Cor pulmonale bei obstruktiver Lungenerkrankung. Med.Klinik 65, 1784-1790 (1970)

58) Holle,J.,Muhar,F. und Schlick,W.: Hämodynamik des Lungenkreislaufs in Ruhe und bei Belastung bei obstruktiver Ventilationsstörung. Med.Klinik 68, 10-14 (1973)

59) Hurst,W.J.,Logue,R.B.,Schlant,R.C. and wenger,N.K.: The heart. Third Edition. Mc-Graw-Hill Book Company, NewYork (1972)

60) Jeřek,V. and Boudik,F.: Respiratory and hemodynamic response to carbon dioxide breathing in patients with and without bronchial obstruction. Clin. Sci. 41, 101-107 (1971)

61) Jeřek,V.,Chrijen,F. and Sadoul,P.: Right ventricular funktion and pulmonary haemodynamics during exercise in patients with chronic obstructive bronchopulmonary disease. Cardiology 58, 20-31 (1973)

62) Jeřek,V. and Schrijen,F.: Left ventricular funktion in chronic obstructive pulmonary disease with and without cardiac failure. Clin.Sci. 45, 267-279 (1973)

63) Jipp,P.: Pathogenese und Diagnostik des chronischen Cor pulmonale. Med.Klin. 64, 2319-2324 (1969)

64) Kaindl,F.: Primäre pulmonale Hypertension. Med.Welt 23, 1042 (1972)

65) Kaltenbach,M.,Becker,H.J.,Kober,G. und Loos,A.: Veränderungen der Hämodynamik des linken Herzens unter der Wirkung von Nifedipine im Vergleich mit Nitroglycerin. Arzneimittelforsch. 22, 362-365 (1972)

66) Khaja,F. and Parker,J.O.: Right and left ventricular performance in chronic obstructive lung disease. Amer.Heart J. 82,3: 319-327 (1971)

67) Kirch,E.: Die Veränderungen der Herzproportion bei rechtsseitiger Herzhypertrophie. Centralbl.Allg. Pathol. 35, 247 (1924)

68) Klempt,H.W.,Bachour,G.,Most,E. und Bender,F.: Druckmessung im kleinen Kreislauf mit Ballon-Einschwemmkathetern. Med.Klin. 68, 585-591 (1973)

69) Kraupp,O.: Pharmakologische Aspekte im Rahmen der pulmonalen Hypertension. Med.Welt 23, 1006-1008 (1972)

70) Kruezer,H.: Hämodynamik unter Nitraten im großen Kreislauf. 1.Nitrat-Symposion,Stockholm 1975, p.35-39 (Urban und Schwarzenberg,München-Berlin-Wien 1976)

71)Kubicek,F. und Zwick,H.: Pulmonalarteriendruck unter ansteigender Ergometerbelastung. Med.Klin. 71, 409-413 (1976)

72) Lapp,H.: Morphologie der pulmonalen Hypertonie. Med.Welt 23, 999-1002 (1972)

73) Lasch,H.G. und Nolte,D.: Chronisches Cor pulmonale. Wien.Klin.Wschr. 83, 595-599 (1971)

74) Lecerof,H.: Influence of body position on exercise tolerance, heart rate, blood pressure, and respiration rate in coronary insuffiency. Brit.Heart. J. 33, 78-83 (1971)

75) Lichtlen,P.: Die Wirkung von Nitraten auf die linksventrikuläre und koronare Dynamik in Ruhe und während dynamischer Belastung. 1.Nitrat-Symposion,Stocknolm 1975, p.80-85 (Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1976)

76) Lockhard,A.,Tzareva,M.,Nader,F.,Leblanc,P.,Schrijen,F. and Saaoul,P.: Elevated pulmonary artery wetge pressure at rest and during exercise in chronic bronchitis: Fact or fancy. Clin.Sci. 37, 503-517 (1969)

77) Malik,A.B. and Newmark,J.M.: Adrenergic mechanisms and the pulmonary vascular response to respiratory acidosis. Respiration 33, 179-187 (1976)

78) Matthys,H.,Schlehe,H.,Rühle,K.H.,Konietzko,N.,Härich,B. und Schrickstrock,K.H.: Diagnose des latenten, manifesten und dekompensierten Cor pulmonale. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 78, 1070-1072 (1972)

79) Medical Research Council: Definition and classification of chronic bronchitis. Lancet i, 775-779 (1965)

80) Meier-Sydow,J.: Die pulmonale Hypertonie bei chronischen obstruktiven bronchopulmonalen Erkrankungen. Med.Welt 23, 1021-1025 (1972)

81) Moret,P.R.: Circulation pulmonaire. Helv.Med.Acta 30, suppl. 43 (1963)

82) Nager,F. und Bühlmann,A.: Therapie und Prognose des chronischen Cor pulmonale. Schweiz.Med.Wschr. 100, 135-143 (1970)

83) Nechwatal,W.,Eversmann,A. und König,E.: Erfahrungen mit dem Einschwemmkatheter in der Funktionsdiagnostik des Herzens. Münch.Med.Wschr. 117, 1565-1570 (1975)

84) Nechwatal,W.,Eversmann,A.,Bier,P. und König,E.: Die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit einer automatisierten Thermodilutionsmethode. Klin. Wschr. 54, 677-682 (1976)

85) Nihill,M.R.,McNamara,D.G. and Vick,R.L.: The effects of increased blood viscosity on pulmonary vascular resistance. Amer.Heart J. 92,1: 65-72 (1976)

86) Obidisch-Mayer,J.: Pulmonale Hypertonie nach Appetitzüglern. Med.Welt 23, 1043-1044 (1972)

87) Olesch,K.,Belz,G.G. und Heesemann,E.: Einfluß von Isosorbid-Dinitrat auf den Pulmonalarteriendruck beim chronischen Cor pulmonale. Arzneim.Forsch. (Drug res.) 22, 1876-1879 (1972)

88) Otto,H.: Definition und Ursachen des Cor pulmonale. Med.Welt 23, 997-999 (1972)

89) Perez-Gomez,F. and Aguado,A.G.: Right ventricular hemodynamics in patients with cor pulmonale. Kongr. Cor pulm.chron.München 1976, p.19

90) Rao,B.S.,Cohn,E.,Eldrige,F.L. and Hancock,E.W.: Left ventricular failure secundary to chronic pulmonary disease. Amer.J.Med. 45, 229-241 (1968)

91) Rau,G.: Pulmonale Hypercirculation. Med.Welt 23, 1045-1048 (1972)

92) Reichel,G.: Pulmonale Hypertonie bei Silikose. Med.Welt 23, 1025-1027 (1972)

93) Riesner,K. und Seifert,G.: Pathologische Anatomie der Lungenarterienstrombahn bei pulmonaler Hypertonie. Internist 14, 426-433 (1973)

94) Rinks,H.,Recke,S.H.,Späth,M. und Rudolph,W.: Echokardiographische Analyse des intraventrikulären Septums bei vermehrter rechtsventrikulärer Belastung. Kongr.Cor pulm.chron., Vortr. 51, München 1976

95) Roskamm,H.,Weidemann,H.,Meinecke,B.,Petersen,J. und Reindell,H.: Die Diagnostik einer beginnenden Herzinsuffizienz mit Hilfe eines Einschwemmkatheterverfahrens. Z.Kreisl.Forsch. 59, 119-138 (1970)

96) Roskamm,H.,Petersen,J.,Weidemann,H.,Blümchen,G.,Landry,F. und Reindell,H.: Der kombinierte Einfluß von körperlicher Belastung und Sauerstoffmangelatmung auf den Pulmonalarteriendruck. Z.Kreisl. Forsch. 59, 1017-1028 (1970)

97) Roskamm,H.,Weidemann,H.,Schnellbacher,K.,Suplie,D., Heesemann,H.-U.,Peters,B.,Reindell,H. und Blümchen,G.: Der Einfluß von Propanolol und Nitroglycerin auf das Elektrokardiogramm und die intrapulmonalen Drücke während körperlicher Belastung von Angina-Pektoris-Patienten. Dtsch.Med.Wschr. 95, 2593-2599 (1970)

98) Roskamm,H.,Petersen,J. und Görnandt,L.: Die Herzkatheterung. Aus H.Reindell und H.Roskamm: Herzkrankheiten, 1.Auflage, p.267-282 (Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-NewYork 1977)

99) Schaede,A.: Die Therapie des chronischen Cor pulmonale. Aus: Bopp,K.P. und Hertle,F.H.: Chronische Bronchitis (Symposion Bad Ems), p.391 (Schattauer-Verlag,Stuttgart-NewYork, 1968)

100) Schenk,K.E.,Biamino,G.,v.Leitner,E.R. und Schröder,R.: Wirkung von Nitroglycerin,Furosemid und Ethacrynsäure auf die Hämodynamik in Ruhe und unter ergometrischer Belastung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Z.Kardiol. 65, 15-22 (1976)

101) Schmutzler,R. und Nägele,E.: Pulmonale Hypertonie als Folge chronisch rezidivierender Thrombo-Embolien. Med.Welt 23, 1028-1029 (1972)

102) Schneider,K.W.: Rechtsdekompensation bei Cor pulmonale. Med.Welt 23, 1017-1021 (1972)

103) Schüren,K.P. und Hüttemann,U.: Chronisches Cor pulmonale bei obstruktiven Lungenerkrankungen: Korrelation der gestörten Atmungsfunktion zur Hämodynamik des Lungenkreislaufs und kontraktilen Funktion des rechten Ventrikels. Verh. Dtsch.Ges.Kreisl.Forsch. 38, 205-213 (1972)

104) Segal,M.S. and Dulfano,M.J.: Chronic pulmonary emphysema. Grune and Stratton, 1953

105) S.E.P.C.R. (Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae): Terms for Respiratory clinical physiology and syndroms. Bull.Physiopath.Resp. 11, 940-959 (1975)

106) Sill,V. und Wichert,P.: Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen. Internist, 14, 454-462 (1973)

107) Simon,H.,Ferlinz,R.,Fricke,G.,Esser,H.,Stadeler,H.J., Endres,P. und Kikis,D.: Pulmonalarterienmitteldruck und Lungenfunktion beim chronisch obstruktiven Syndrom. Respiration 30, 552-560 (1973)

108) Sluiter,J.H.: Cor pulmonale. Dissertation Groningen 1955

109) Sokolow,M.,Jawetz,E. und Kutscha,W.: Herz und große Gefäße. Aus Huhnstock,K. und Kutscha,W.: Diagnose und Therapie in der Praxis, p. 322-323 (Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-NewYork 1973)

110) Spodick,D.H.: First and second versus second and third exercise test. Circulation 51, 394 (1975)

111) Stauch,M.: Hämodynamik unter Nitraten im kleinen Kreislauf. 1.Nitrat-Symposion,Stockholm 1975, p.75-79 (Urban und Schwarzenberg, Berlin-Heidelberg-Wien, 1976)

112) Steel,P.,Ellis,J.H.,V.Dyke,D.,Sutton,F.,Creagh,E. and Davies,H.: Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease. Amer.J.Med. 59, 21-28 (1975)

113) Stretton,T.B.: Cor pulmonale in bronchial asthma - Hypoxia is not the only factor. Kongr.Cor pulm.chron. p.23, München 1976

114) Swan,H.J.C.,Ganz,W.,Forrester,J.,Marcus,H. and Diamond, G.: Catheterisation of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. New.Engl.J.Med. 283, 447-451 (1970)

115) Sweatman,T.,Strauss,G.,Selzer,A. and Cohn,K.E.: The long-acting hemodynamic effects of Isosorbide dinitrate. Amer.J.Cardiol.29, 475-480 (1972)

116) Ulmer,W.T.: Pathophysiologische Grundlagen obstruktiver Atemwegserkrankungen. Dtsch.Med.Wschr. 100, 1575-1580 (1975)

117) Weitzenblum,E.,Vandervenne,A.,Hirth,C.,Parini,J.P., Roeslin,N. et Ondet,P.: L'hémodynamique pulmonaire au cours de l'exercise musculaire chez les bronchiteux chroniques. Respiration 30, 64-88 (1973)

118) Westermann,K.W.: Die pulmonale Hypertonie bei erworbenen Herzfehlern und bei Herzinsuffizienz. Internist 14, 443-447 (1973)

119) Westermann,K.H.,Eggert,R.,Kugler,G.,Langbehn,A.F. und Peters,K.: Das Verhalten der zentralen und peripheren Hämodynamik Koronarkranker während Langzeit-Nitroglycerin-Einwirkung. Herz/Kreisl. 7, 392-398 (1975)

120) Wettengel,R.,Fabel,H.,Hartmann,W. und Hempelmann,G.: Zentrale Hämodynamik und Gasaustausch unter Ergometerbelastung bei Kranken mit obstruktiver Bronchitis. Verh.Dtch.Ges.Inn.Med. 77, 1087-1089 (1971)

121) Widimsky,J.,Berglund,E. and Malmberg,R.: Effect of repeated exercise on the lesser circulation. J.Appl.Physiol. 18, 983-986 (1963)

122) Widimsky,J.: The treatment of incipient heart failure due to acute or chronic pulmonary diseases. Incipient Cardiac Insufficiency, Symp.Europ. Soc.Cardiol. 1970, p. 327-340

123) Willis,W.H.,Russell,R.O.,Mantle,J.A.,Ratshin,R.A. and Rackley,C.E.: Hemodynamic effects of isosorbide dinitrate vs nitroglycerin in patients with unstable angina. Cest 69, 15-22 (1976)

124) Wolf,R.,Beck,O.A.,Krämer,K.-D. und Hochrein,H.: Hämodynamische Untersuchungen über die Langzeit-Nitratwirkung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Dtsch.Med.Wschr. 100, 735-742 (1975)

125) Wolf,R.,Beck,O.A.,Krämer,K.-D.,Guhl,E. und Hochrein, H.: Hämodynamische und elektrokardiographische Untersuchungen zur Nitroglycerinwirkung bei Frequenzbelastung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Klinikarzt 4, 301-311 (1975)

126) World Health Organisation: Le coeur pulmonaire chronique. Wld.Hlth.Org.techn.Rep.Surg. 261 (1961)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. König für die Uberlassung des Themas und für seine Hilfe bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit. weiter danke ich Herrn Dr. Nechwatal und Herrn Dr. Czermak für ihre Anleitung und ihren Rat und Frl. Blümel, Frl. v.Chiari, Frl. Förster und Schw. Georgine Grumer, ohne deren Hilfe die Messungen nicht hätten durchgeführt werden können.

IX. LEBENSLAUF

Ich wurde am 11. Mai 1945 als Sohn des damaligen Hauptmann Wolfgang Lehnert und seiner Frau Ilse, geb. Schmidt, in Pfaffendorf, Kreis Beeskow, in der Mark Brandenburg geboren. Die ersten beiden Lebensjahre verbrachte ich dort im Hause meiner Großeltern, 1947 übersiedelte ich mit meinen Eltern und meiner älteren Schwester nach Berlin. Von 1951 an besuchte ich dort für vier Jahre die Grundschule und für weitere vier Jahre das humanistische Gymnasium Steglitz. Nach dem Umzug der Familie 1959 nach München besuchte ich das Maximiliansgymnasium und legte dort im Juni 1965 die Reifeprüfung ab.

Nach der Ableistung von 18 Monaten Wehrdienst erhielt ich am 21. April 1967 die Zulassung zum Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung im April 1968 und ärztlicher Vorprüfung im Oktober 1969 beendete ich mein Studium mit der ärztlichen Prüfung am 26. Juli 1973. Nach einjähriger Medizinalassistentenzeit am Krankenhaus München-Oberföhring erhielt ich am 30. Sept. 1974 die Approbation als Arzt. Seit Juli 1975 bin ich Assistenzarzt an der zweiten medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing und arbeitete seit dieser Zeit unter Anleitung meines Chefarztes Prof. Dr. E. König an der hier vorgelegten Arbeit. Ich bin seit 1975 verheiratet und Vater einer zweijährigen Tochter.